

Sur quelques isomères alicycliques actifs

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le 23 Juillet 1942

PAR

MADELEINE CELLIER

Pharmacien

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(MENTION PHARMACIE)

JURY : { MM. A. ASTRUC, Professeur, *Président*.
M. MOUSSERON. Prof.
R. GRANGER, Chargé de cours. } *Assesseurs*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1942

SUR QUELQUES ISOMÈRES
ALICYCLIQUES ACTIFS

Sur quelques isomères alicycliques actifs

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le **Juillet 1942**

PAR

MADELEINE CELLIER

Pharmacien

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(MENTION : PHARMACIE)

JURY :	{	MM. A. ASTRUC, Professeur, <i>Président</i> .	{	<i>Assesseurs.</i>
		M. MOUSSERON. Prof.		
		R. GRANGER, Chargé de cours.		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1942

Faculté de Pharmacie de Montpellier

ADMINISTRATION

MM.

A. ASTRUC (O. ✱, I. P. ☞)	Doyen.
A. FAUCON (O. ✱, I. P. ☞) ☞.C. ✱.	
G. O. ✱)	Assesseur.
TOURRETTE (I.P. ☞).....	Secrétaire.

PROFESSEURS

MM.

A. ASTRUC (O. ✱, I.P. ☞)	Pharm. galénique et industrielle.
C. HOLLANDE (I.P. ☞)	Zoologie et microbiologie.
A. JUILLET (I.P. ☞)	Botanique et matière médicale.
A. FAUCON (O. ✱, I.P. ☞, ☞, C. ✱,	
G.O. ✱)	Pharmacie chimique.
E. CANALS (I.P. ☞)	Physique.
P. JAULMES (A. ☞)	Analyse et Toxicologie.
R. DOLIQUE (A. ☞),	Chimie minérale.
R. GRANGER, chargé du cours.....	Chimie biologique

DOYEN HONORAIRE

M. G. MASSOL (✱, I. P. ☞, ☞)

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.

F. JADIN (O. ✱, I. P. ☞), Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

M. MOUSSERON, (A. ☞) professeur à la Faculté des Sciences.

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. J. GIROUX

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.

A. JUILLET (I.P. ☞)	Botanique.
A. FAUCON (O. ✱, I.P. ☞, ☞, C. ✱,	
G. O. ✱)	Fonctions en chimie organique.
E. CANALS (I.P. ☞)	Hydrologie.
P. JAULMES (A. ☞)	Toxicologie.
R. DOLIQUE (A. ☞)	Chimie organique.
J. GIROUX	Zoologie.
J. SUSPLUGAS	Cryptogamie.
L. ASTRUC	Législation pharmaceutique.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.

L. FARRÉ (I. P. ☞)	Chimie et Pharmacie.
SUSPLUGAS	Histoire naturelle.
CASTEL	Chimie.

NOTA. — La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui sont présentées.



A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR

A MES PARENTS

A MES FRÈRES

en captivité

A TOUS LES MIENS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. ASTRUC

Doyen de la Faculté de Pharmacie de Montpellier
Professeur de Pharmacie galénique et industrielle
Correspondant national de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences
Directeur de l'Institut de Chimie
Professeur honoraire à la Faculté de Pharmacie

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. GRANGER

Chargé de Cours à la Faculté de Pharmacie

AVANT-PROPOS

Avant d'exposer les résultats de mon travail, il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma profonde reconnaissance aux Maîtres qui ont dirigé et soutenu mes efforts au cours de mes études.

Ma gratitude va tout d'abord à Monsieur le Doyen ASTRUC, pour le grand honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury de thèse. Je n'oublierai jamais d'ailleurs la paternelle bienveillance qu'il n'a cessé de me témoigner pendant toute ma scolarité, bienveillance qu'il a su particulièrement exprimer en me nommant préparateur de chimie au début de ma quatrième année. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

Mes sentiments de vive reconnaissance vont aussi à Monsieur le Professeur MOUSSERON qui m'a accueillie dès la deuxième année dans son laboratoire. Auprès de ce Maître, organicien incomparable, plein de dévouement pour ses élèves, j'ai pu, grâce à une direction ferme et éclairée, mener à bonne fin le travail que je sou mets aujourd'hui à votre jugement. Je tiens à l'assurer de mon profond attachement,

Monsieur le Professeur GRANGER n'a cessé de me prodiguer les conseils les plus avertis pour la conduite de ma thèse ; sa présence à ce jury est une nouvelle preuve de l'intérêt qu'il m'a toujours témoigné. Qu'il en soit vivement remercié.

L'année passée dans le laboratoire de Physique m'a permis de bénéficier de la direction éclairée que Monsieur le Professeur CANALS sait donner à tous ceux qui travaillent auprès de lui. Je suis heureuse de lui exprimer ici ma sincère reconnaissance.

Ma reconnaissante et filiale affection va à celui qui m'initia à l'art pharmaceutique. Son exemple et son sentiment de l'honneur professionnel seront pour moi les meilleurs guides.

INTRODUCTION

Depuis les travaux de PASTEUR, la notion de dissymétrie moléculaire est liée à l'activité optique ; l'arrangement particulier des atomes dans une molécule ne la rendant pas superposable à son image, a pour conséquence l'existence de deux inverses optiques doués de pouvoirs rotatoires égaux mais opposés. Les recherches de VAN'T HOFF et de LE BEL aboutissant à la conception de l'atome de carbone asymétrique mettaient en lumière les relations étroites existant entre les formules de constitution et la possibilité de propriétés optiques. Grâce aux conceptions modernes basées, selon JEAGER, sur les centres d'activité optique, le pouvoir rotatoire est le reflet de la configuration dans l'espace des électrons optiquement actifs qui doivent former un système stéréométrique non superposable à son image.

Les molécules organiques renferment souvent un ou un nombre quelquefois élevé d'atomes de carbone asymétriques auxquels elles doivent de faire dévier le plan de polarisation de la lumière, tantôt vers la droite, tantôt vers la gauche, sans que ce sens de la rotation n'implique que le composé soit droit ou gauche. Les molécules actives peuvent, en effet, être divisées en deux groupes : celles de la série droite et celles de

la série gauche, le passage d'un composé actif à un autre de la même série étant généralement facile, tandis que, quelques rares réactions seulement réunissent ces deux groupes de corps.

Un problème difficilement soluble se pose donc fréquemment : telle molécule appartient-elle à la série droite ou à la série gauche ? Le sens de la rotation ne renseigne pas : on sait actuellement que de nombreux acides-aminés naturels appartenant à la série gauche sont dextrogyres et, pour éviter des confusions, on fait précéder le nom du corps, de la lettre correspondant à sa série et du signe de la rotation. L'alanine naturelle $[\alpha]_D = + 2^{\circ}7$ en solution aqueuse) sera la l (+) alanine.

Des recherches localisées dans un domaine de la chimie organique ont permis bien souvent de relier des composés de même série ; par exemple divers esters d'un même acide actif ou différents éthers d'un alcool actif. Dans le domaine biologique, ABDERHALDEN et KARRER ont réalisé le passage d'un acide aminé naturel actif à un autre acide naturel de la même série. La synthèse de KILIANI-FISHER, a conduit de l'aldéhyde glycérique actif (glycérose) aux tétroses, pentoses et hexoses de la même série présentant tous une même structure spatiale quant à leur avant-dernier atome de carbone.

Il reste alors à fixer la nature du groupe de composés d'une même série et, pour cela, il faut, par une réaction ne s'accompagnant pas d'inversion de WALDEN, voir un des composés du groupe à une substance de structure parfaitement définie. Ainsi, on a pu rattacher le d (+) glucose à l'acide tartrique lévogyre lui-même en rapport avec l'acide lactique lévogyre, tandis que la l (+) alanine dérive de l'acide lactique dextrogyre. Or a donc un moyen de comparer optiquement deux groupes de composés absolument différents tels les oses et les acides-aminés. Dans le domaine du méthylcyclohexane, la série (c'est-à-dire la position spatiale du groupe méthyle) demeure inconnue, mais une solution s'annonce depuis que les composés de ce groupe sont unis aux acides méthyl-2 adipique et méthyl-2 glutarique actifs.

En chimie alicyclique, l'isomérisie cis-trans vient s'associer à

l'isomérisie optique. Ainsi, dérivant de la méthyl-3 cyclohexanone active qui ne possède que le carbone 3 asymétrique, deux groupes de composés cis et trans actifs ont été préparés et dans ce travail, un bon nombre d'acides, d'alcools et d'aldéhydes appartiennent à ceux-ci. Les composés de ces deux groupes ne diffèrent que par la position spatiale de l'hydrogène du carbone 1, celui-ci étant par rapport au plan du cycle du même côté que le groupement méthyle ou de l'autre côté.

Nos connaissances actuelles dans cette stéréochimie cyclanique sont encore si réduites que nous ne pouvons même pas affirmer d'une manière absolument sûre quels sont parmi les méthyl-3 cyclohexanols le cis et le trans, le remplacement du groupement hydroxyle par le groupement méthyl n'ayant pu être réalisé. Aussi, pour éviter des erreurs entraînant dans l'avenir une complexité et une confusion excessives, nous préférons éliminer provisoirement de notre langage les termes de cis et de trans, beaucoup trop précis, pour les remplacer par les lettres A et B qui, elles, ne présument pas de la forme moléculaire. L'appellation des corps que nous avons étudiés tiendra donc compte de cette double imprécision à la fois optique et stéréochimique.

Les composés des séries A et B présentent une partie commune. Peut-on déterminer l'activité optique qui revient au cycle méthylé et celle de la partie substituante, comme HUDSON avait pu le faire pour un grand nombre d'oses et de leurs hétérosides correspondants ? Nous savons aujourd'hui que les règles de superposition optique ne sont pas toujours applicables et que les exceptions sont très nombreuses. Dans notre cas particulier, les travaux antérieurs et les nôtres semblent indiquer que le cycle et la substitution interviennent, mais sans qu'il y ait addition des activités optiques des fragments de la molécule ; la nature de la partie substituante entraîne une rotation du pouvoir optique, soit vers la droite, soit vers la gauche à la fois dans les deux composés A et B stéréoisomères de la même série.

Pour compléter ces recherches, si riches déjà en résultats,

entreprises depuis plus de dix années par M. MOUSSERON et R. GRANGER et leurs collaborateurs, SOUCHE, VALETTE, BOURREL et MERLE, nous avons étudié plus particulièrement quelques acides, alcools et aldéhydes actifs dérivant du méthylcyclohexane, ainsi que quelques dérivés méthylcyclopentaniques actifs. Nos résultats seront exposés selon le plan suivant :

Première partie : *Acides cyclaniques.*

Deuxième partie : *Alcools cyclaniques.*

Troisième partie : *Aldéhydes cyclaniques.*

Avant d'entreprendre cette étude, nous rappellerons brièvement la préparation de la méthyl-3 cyclohexanone active, matière première de tous ces composés. 50 g. d'essence de *Mentha*, *Pulegium* L. traités par 55 g. d'acide sulfurique dilué dans 10 g. d'eau, sont versés dans 200 cc. d'eau. Après entraînement à la vapeur d'eau surchauffée, extraction à l'éther et rectification, on obtient, à côté d'une quantité de pulégone non transformée et pouvant être traitée à nouveau, la méthyl-3 cyclohexanone active avec un rendement de 70 %.

PREMIÈRE PARTIE

Acides Cyclaniques

Dans cette première partie, nous nous sommes proposées d'étudier quelques acides cyclohexaniques et cyclohexéniques jusqu'ici peu connus. Ils ont été obtenus selon la technique de REFORMATSKY : transformation d'un acide β -alcool (obtenu par condensation d'une cétone : méthyl-3 cyclohexanone active, avec un éther d'un acide α -bromé en présence de zinc) en acide saturé par déshydratation de cet acide-alcool au moyen du sulfate acide de potassium ou de l'anhydride acétique puis hydrogénation des acides non saturés, au platine catalytique.

Le plan de l'étude de ces acides, dérivant les uns des autres sera basé sur le nombre d'opérations chimiques nécessaires à leur obtention.

CHAPITRE I : Acide hydroxycyclohexanique

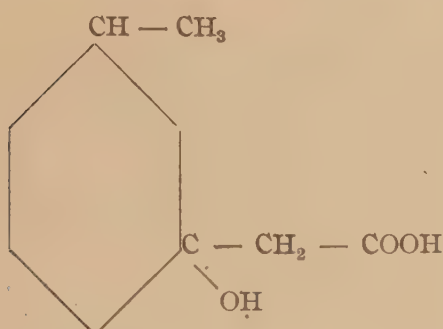
CHAPITRE II : Acides cyclohexéniques

CHAPITRE III : Acides cyclohexaniques

CHAPITRE I

ACIDE HYDROXYCYCLOHEXANIQUE

Méthyl-3 hydroxy-1 éthyloïque-1 cyclohexane



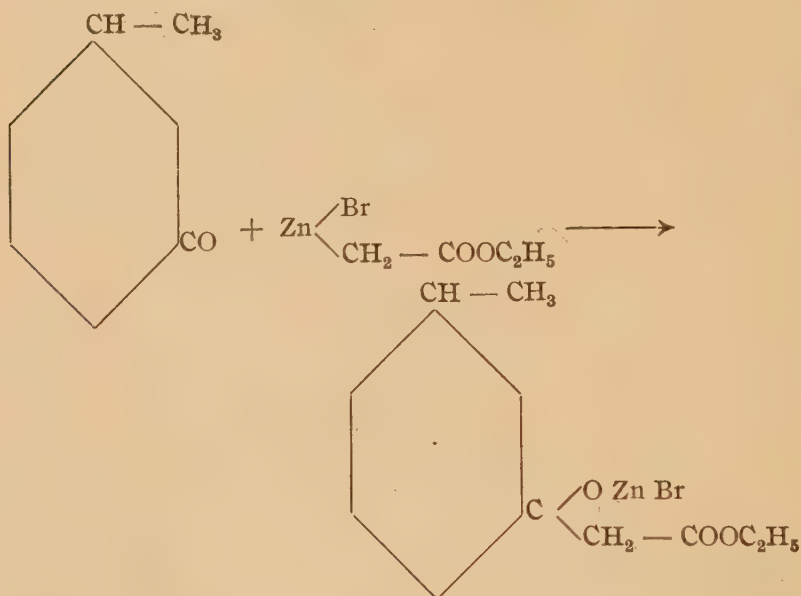
ZELINSKY et GUTT (1) donnent les caractères suivants de l'ester éthylique du méthyl-3 hydroxy-1 éthyloïque-1 cyclohexane obtenu par condensation de la méthyl-3 cyclohexanone avec le bromacétate d'éthyle en présence de magnésium et en milieu éther anhydre : $Eb_{11} = 118^{\circ}$; $d_4^{19} = 0,9984$; $n_{19} = 1,4529$; $\alpha_D = -0^{\circ}23$ ($l = 0,25$) ; R.M. trouvée : 54,8, (calculée : 54,20).

(1) ZELINSKY et GUTT, *Berichte*, 1902, 35, 2140-2144.

Nous avons préparé l'esther éthylique du méthyl-3 hydroxy-1 éthyloïque-1 cyclohexane suivant la technique de WALLACH (1) dérivée de celle de REFORMATSKY : l' α -bromopropionate d'éthyle est remplacé par le bromacétate d'éthyle. Dans un ballon de 500 cc. surmonté d'un réfrigérant, on introduit :

méthyl-3 cyclohexanone active ... 25 g.
zinc en copeaux 15 g.
benzène anhydre 140 cc.

On ajoute par petites fractions 40 g. de bromacétate d'éthyle dilué dans un volume égal de benzène.



Au début, il est nécessaire de chauffer légèrement pour amorcer la réaction qui se déclanche brusquement. Lorsque celle-ci est devenue régulière on chauffe jusqu'à disparition complète du zinc. Après refroidissement, on traite la solution benzénique par l'acide sulfurique à 50 % jusqu'à dissolution

(1) WALLACH, *Ann. Chem.*, 1906, 347, 316.

de l'oxyde de zinc. La couche aqueuse est décantée et extraite à trois reprises à l'éther; celui-ci est réuni à la couche benzénique. Après deux lavages à l'eau et passage sur sulfate de sodium anhydre, on élimine les solvants d'abord, sous pression normale puis sous pression réduite. Le résidu distillé présente une déviation : $\alpha_{546} = -1^{\circ}27$ ($l = 0,5$).

L'oxyester est soumis à une rectification très poussée à l'aide d'une colonne de 1 m. 50 de hauteur surmontée d'un rétrogradateur à reflux variable; le taux de reflux réglé à 80 %, la distillation est menée sous pression réduite. Nous résumons dans le tableau suivant les résultats obtenus :

Fractions	Eb ₃₀	α_{546} ($l = 0,5$)
1	129°	+ 23°20
2	»	+ 23°10
3	»	+ 22°40
4	»	+ 22°02
5	»	+ 20°10
6	130°	+ 17°10
7	132°-133°	+ 13°50
8	133°-136°	+ 8°40
9	139°-142°	+ 2°50
10	142°	— 3°60
11	»	— 5°07
12	»	— 5°70
13	»	— 5°75
14	»	— 5°60
15	143°	— 2°10
16	»	— 2°07
17	»	— 2°07
18	»	— 2°07
19	»	— 2°07
20	»	— 2°07

Dans cette distillation, nous obtenons en tête le dérivé cyclénique provenant d'une faible déshydratation; par une nouvelle distillation des nombreuses fractions de queue, on

isole un produit à pouvoir rotatoire constant : $\alpha_{546} = -2^{\circ}07$ ($l = 0,5$) correspondant au méthyl-3 hydroxy-1 éthyloate d'éthyle-1 cyclohexane pur ; il semble que nous ayons séparé dans les fractions 11 à 14 l'autre stéréo-isomère : $\alpha_{546} = -5^{\circ}75$ ($l = 0,5$), mais en quantité trop réduite pour le purifier. Ces divers produits se trouvaient dans les proportions suivantes :

Dérivé cyclénique	: $\alpha_{546} = + 23^{\circ}20$ ($l = 0,5$)	5 %
Premier isomère	: $\alpha_{546} = - 5^{\circ}75$ ($l = 0,5$)	15 %
Deuxième isomère	: $\alpha_{546} = - 2^{\circ}07$ ($l = 0,5$)	80 %

D'après ce pourcentage, on peut calculer le pouvoir rotatoire du produit brut : $0,01 [15 (-5,75) + 80 (-2,07) + 5 (23,20)] = -1^{\circ}2$; or le produit initial avant la distillation fractionnée présentait une déviation : $\alpha_{546} = -1^{\circ}27$ ($l = 0,5$). Quant à la rotation donnée par WALLACH (1) $\alpha_D = -0^{\circ}46$ ($l = 0,5$) elle correspond à un mélange de ces trois corps dans d'autres proportions.

La rectification a été effectuée avec un séparateur DELABY-CHARONNAT, évitant ainsi la formation de dérivé cyclénique, prenant naissance par déshydratation de l'oxyster distillé à la pression normale.

Les constantes de l'ester éthylique du méthyl-3 hydroxy-1 éthyloïque-1 cyclohexane, ainsi isolé, sont les suivantes : $E_{h_{30}} = 143^{\circ}$; $d_{25} = 1,003$; $n_D^{25} = 1,4590$; $[\alpha]_{546} = -4^{\circ}12$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,12$; R.M. trouvée : 54,28, (calculée : 54,86). Ces constantes sont voisines de celles données par les auteurs.

Cet ester rappelle le méthyl-3 hydroxy-1 carboxyméthyl-1 cyclohexane : $[\alpha]_{546} = -8^{\circ}52$, préparé par GODCHOT et CAUQUIL (2).

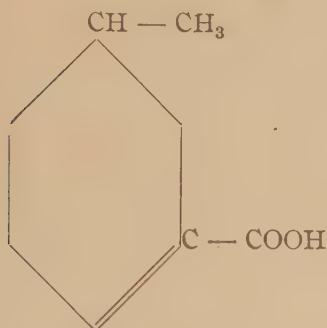
(1) WALLACH, *Ann. Chem.*, 1906, 347, 316.

(2) GODCHOT et CAUQUIL, *C. R.*, 1936, 203, 1042.

CHAPITRE II

ACIDES CYCLOHEXENIQUES

Méthyl-3 carboxy-1 cyclohexène-6



GODCHOT et CAUQUIL (1) ont préparé le méthyl-3 hydroxy-1 carboxy-1 cyclohexane, par action d'une solution saturée de cyanure de potassium sur la combinaison bisulfite de la méthyl-3 cyclohexanone : $[\alpha]_{589} = + 13^{\circ}6$. Par agitation il se sépare une couche huileuse constituée par la cyanhydrine. Après hydrolyse à 100° , on obtient l'acide-alcool attendu : $F = 97^{\circ}-98^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = - 6^{\circ}60$; $[\alpha]_{435} = - 11^{\circ}01$ (2 g. 838 dans 25 cc. d'acétone).

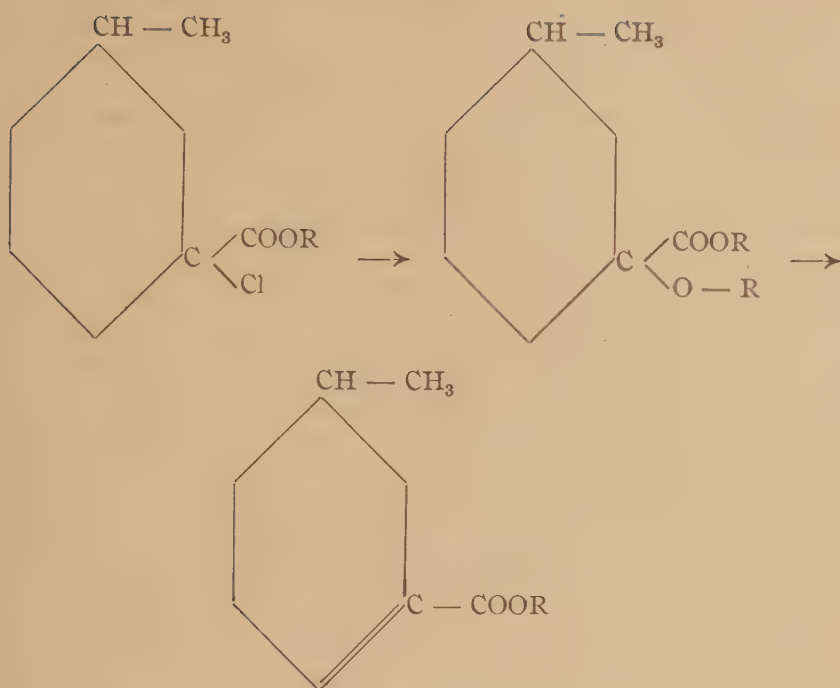
(1) GODCHOT et CAUQUIL, *C. R.*, 1936, 203, 1042.

Le méthyl-3 hydroxy-1 carboxy-1 cyclohexane, soumis à l'action du pentachlorure de phosphore, conduit au méthyl-3 chloro-1 carboxy-1 cyclohexane. Pour cela, nous ajoutons 30 g. de pentachlorure par petites fractions dans une solution de 15 g. d'acide-alcool dans 50 cc. de benzène maintenue à -5° . L'addition est terminée après deux heures. Le produit est décanté puis abandonné au repos. On traite par l'eau et on chauffe à légère ébullition pendant deux heures : le pentachlorure en excès est ainsi éliminé. La couche benzénique est décantée et la partie aqueuse est extraite à l'éther. Les solvants éliminés sous pression réduite, le résidu est alors distillé à l'aide d'une colonne de 0 m. 80 de hauteur surmontée d'un rétrogradateur.

Le méthyl-3 chloro-1 carboxy-1 cyclohexane chauffé en présence d'acide sulfurique avec les alcools méthylique et éthylique absolus, dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, conduit après extraction et élimination de l'éther, aux méthyl-3 chloro-1 carboxyméthyl-1 cyclohexane et méthyl-3 chloro-1 carboxéthyl-1 cyclohexane dont voici les constantes :

	Ester méthylique	Ester éthylique
d_{25}	1,011	1,027
n_D^{25}	1,4699	1,4681
$[\alpha]_{546}$	+ 77°62	+ 46°44
$[\alpha]_{579}$	+ 67°21	+ 40°50

Si l'on traite ces esters par le méthylate de sodium, on assiste à la précipitation de chlorure de sodium. Il apparaît vraisemblablement une fonction éther intermédiaire, subissant aussitôt une désalcoylation avec formation du méthyl-3 carboxy-1 cyclohexène-6.



Quel que soit l'alcoolate utilisé, on obtient toujours le même acide, prouvant nettement le mécanisme de la désalcoylation. Ce mécanisme est tout à fait comparable à celui déjà étudié par MOUSSERON et GRANGER (1) au cours de la préparation du carboxy-1 cyclohexène-6. Par action du pentachlorure de phosphore sur l'ester méthylique du hydroxy-1 carboxy-1 cyclohexane, on isole le dérivé chloré. Traité par un alcoolate de sodium (méthylate, éthylate, propylate) il conduit par désalcoylation à un seul et même composé : le carboxy-1 cyclohexène-6, avec un excellent rendement : $Eb_{20} = 140^0$; $d_{25} = 1,098$; $n_D^{25} = 1,4493$. Ce mécanisme de désalcoylation s'est donc montré comme une réaction générale.

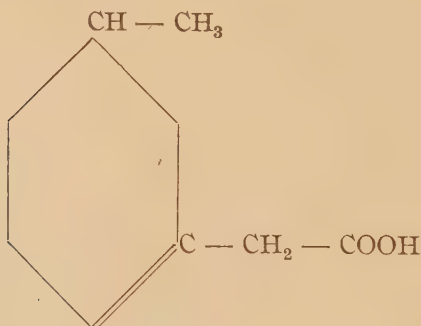
Le méthyl-3 carboxy-1 cyclohexène-6 présente les constantes suivantes : $Eb_{20} = 129^0$; $d_{25} = 1,0564$; $n_D^{25} = 1,4845$; $[\alpha]_{546} =$

(1) MOUSSERON et GRANGER, *C. R.*, 1938, 206, 922.

+ 65°49; $[\alpha]_{579} = + 57^{\circ}70$; R.M.trouvée : 37,35, (calculée : 38,00).

Le poids moléculaire de cet acide a été déterminé par bromométrie, cette détermination est réalisée par rapport à une quantité connue de cyclohexène en solution dans le tétrachlorure de carbone. P.M. trouvé : 138, (calculé : 140). Une telle détermination permet de vérifier la pureté du corps et la présence d'une double liaison dans la molécule. Par oxydation permanganique on entraîne la rupture du cycle au niveau de la double liaison aboutissant à la formation d'un diacide acyclique. A 5 g. d'acide, on ajoute peu à peu une solution de 40 g. de permanganate de potassium dans 2500 cc. d'eau. Après séparation du bioxyde de manganèse, le liquide est concentré puis agité avec de l'éther. L'acide, libéré de son sel de potassium par l'addition d'acide sulfurique est extrait par une série d'épuisements à l'éther. Le solvant, après distillation, abandonne l'acide méthyl-3 adipique, cristallisé, fondant à 88°.

Méthyl-3 éthylloïque-1 cyclohexène-6

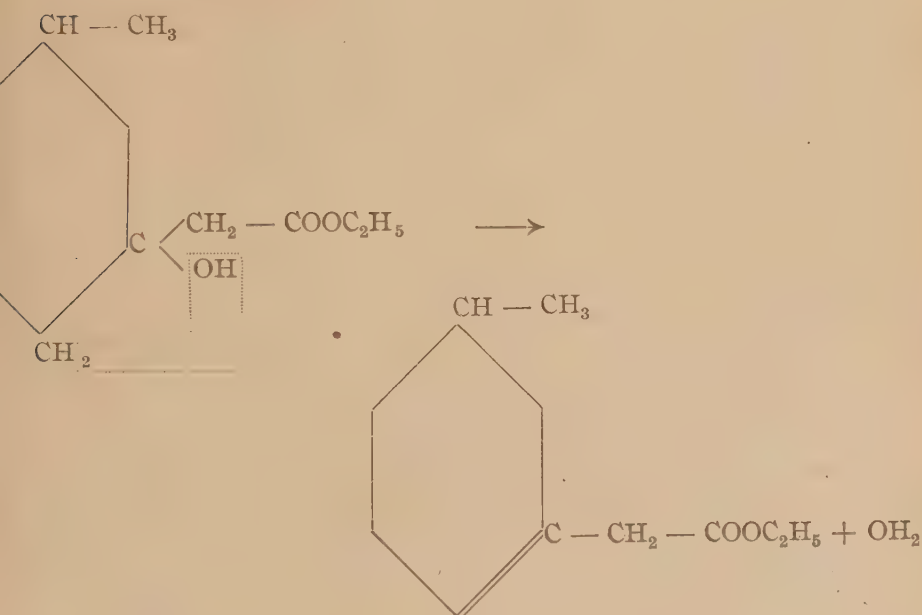


BRAUN et TEUFFERT (1) par condensation de la méthyl-3 cyclohexanone avec le bromacétate d'éthyle en présence de zinc, obtiennent l'ester éthylique du méthyl-3 hydroxy-1 éthylloïque-1 cyclohexane : $Eb_{15} = 126^{\circ}-128^{\circ}$; $d_{15} = 1,004$; $\alpha_D =$

(1) BRAUN et TEUFFERT, *Berichte*, 1925, 58, 2210-2215.

+ 1°44. Celui-ci déshydraté par le sulfate acide de potassium conduit à l'ester éthylique du méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexène-6 caractérisé par : $Eb_{10} = 107^{\circ}-109^{\circ}$; $d_{14} = 0,9644$. Après saponification le méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexène-6 présente les constantes : $Eb_{15} = 146^{\circ}$; $d_{14} = 1,0253$.

De notre côté, par une réaction identique, nous avons déshydraté l'ester éthylique du méthyl-3 hydroxy-1 éthyloïque-1 cyclohexane précédemment étudié, en vue d'obtenir l'ester éthylique du méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexène-6. 500 g. d'oxyester éthylique sont soumis, selon les indications de AUWERS et ELLINGER (1), à une déshydratation, en les chauffant par petites fractions au bain d'huile à 160° pendant trois heures, avec deux à trois fois leur poids de sulfate acide de potassium dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux. Une telle déshydratation fournit un mélange d'esters à double liaison juxta-nucléaire et intranucléaire, mais ce dernier se forme en plus grande proportion.



(1) AUWERS et ELLINGER, *Ann. Chim.*, 1912, 387, 200.

Le produit brut est lavé à l'eau puis au bicarbonate de sodium et enfin distillé sous faible pression. Après une première distillation, il présente une déviation de : $\alpha_{546} = + 22^{\circ}5$ ($l = 0,5$). Nous résumons dans le tableau suivant les fractions isolées après plusieurs rectifications à l'aide d'une colonne de 2, m 50 surmontée d'un rétrogradateur

Fractions	Eb ₅₂	α_{546} ($l = 0,5$)
1	135°	+ 22°80
2	»	+ 23°45
3	»	+ 23°90
4	»	+ 25°20
5	»	+ 26°30
6	»	+ 28°05
7	136°	+ 28°70
8	»	+ 28°70
9	»	+ 28°70
10	»	+ 28°75
11	»	+ 28°80
12	»	+ 28°80
13	»	+ 29°40
14	»	+ 29°40
15	»	+ 28°60
16	137°	+ 26°02
17	»	+ 25°50
18	139°	+ 20°25
19	145°	+ 7°20
20	150°	+ 3°10
21	165°	— 2°75

En tête de distillation, (soit les cinq premières fractions) on obtient un mélange d'isomères correspondant à la position de la double liaison. Par une nouvelle rectification des fractions de cœur, (fractions 7 à 16), nous isolons l'ester éthylique pur, à pouvoir rotatoire constant : $\alpha_{546} = + 29^{\circ}40$. En queue de distillation, on retrouve une faible proportion d'oxyester non déshydraté.

L'ester éthylique du méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexène-6 pur, est un liquide à odeur assez pénétrante dont nous avons déterminé les constantes : $Eb_{52} = 136^0$; $d_{25} = 0,9484$; $n_D^{25} = 1,4595$; $[\alpha]_{546} = + 61^098$; $[\alpha]_{579} = + 54^027$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,142$; R.M. trouvée : 52,50, (calculée : 52,50).

L'acide est obtenu par saponification de l'ester. Celle-ci est effectuée par chauffage au bain-marie du méthyl-3 éthyloate d'éthyle-1 cyclohexène-6 avec un léger excès de potasse alcoolique dans un ballon surmonté d'un réfrigérant. Après élimination de l'ester non saponifié, on passe en milieu sulfurique, on essore le sulfate de potassium formé. L'acide libéré est extrait à l'éther, le résidu éthéré est rectifié au moyen d'une colonne à spirale de 30 cm. de hauteur, sous pression réduite. Le méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexène-6 présente les caractères suivants : $Eb_{26} = 149^0$; $d_{25} = 1,0204$; $n_D^{25} = 1,4791$; $[\alpha]_{546} = + 73^020$; $[\alpha]_{579} = + 64^019$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,140$.

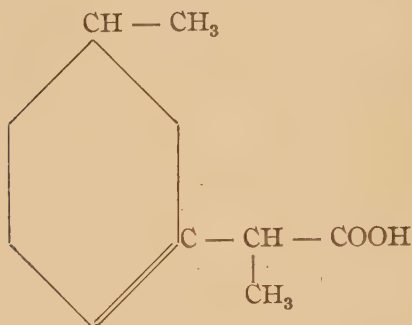
Le poids moléculaire de cet acide a été déterminé par bromométrie (1). Cette détermination est réalisée par rapport à une proportion connue de cyclohexène en milieu tétrachlorocarbonique : P.M. trouvé : 157, (calculé : 154). On peut conclure à la présence d'une double liaison sur le noyau ; la position de la double liaison a été établie par oxydation permanganique, celle-ci conduit à l'acide méthyl-3 adipique. Nous avons également effectué la détermination acidimétrique : p. = 0 g.221 ; $HO Na \text{ n}/10 = 14 \text{ cc. } 2$; P.M. trouvé : 155, (calculé : 154).

Les esters méthylique et n. propylique ont été préparés par action des alcools correspondants en milieu benzénique en présence d'acide sulfurique, sur le méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexène-6. Après chauffage durant deux heures au bain-marie bouillant, extraction et rectification, on obtient les esters dont les constantes sont réunies dans le tableau suivant :

	Ester méthylique	Ester éthylique	Ester n. propylique
d_{25}	0,9747	0,9484	0,9418
n_D^{25}	1,4626	1,4595	1,4597
$[\alpha]_{546}$	+ 63°65	+ 61°98	+ 42°64
$[\alpha]_{579}$	+ 55°73	+ 54°27	+ 37°33

(1) On peut également utiliser une solution titrée de bromate-bromure.

Méthyl-3 (méthyl-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexène-6



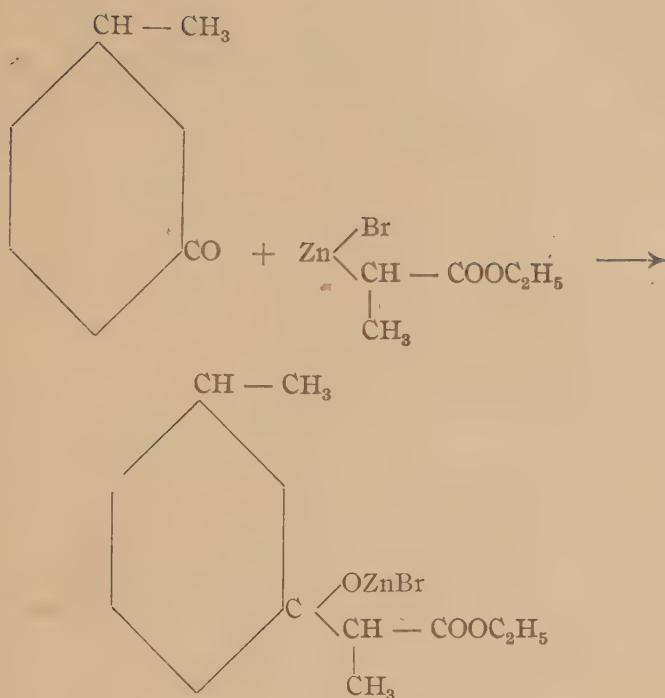
Comme le dérivé éthyloïque, le méthyl-3 (méthyl-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexène-6 a été préparé par déshydratation du méthyl-3 hydroxy-1 (méthyl-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexane, obtenu selon la technique de RÉFORMATSKY.

Dans un ballon de 500 cc., surmonté d'un réfrigérant, on introduit :

méthyl-3 cyclohexanone active ...	25 g.
zinc en copeaux	15 g.
benzène anhydre	150 cc.

On verse lentement, en chauffant au début pour amorcer la réaction, 44 g. d' α -bromopropionate d'éthyle préparé selon ZELINSKY (1), dilué dans un égal volume de benzène. Nous avons fait six opérations identiques.

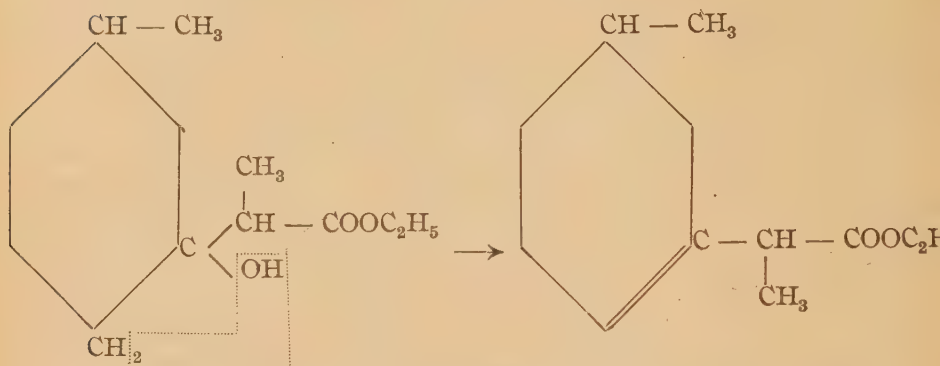
(1) ZELINSKY, *Berichte*, 1887, 20, 2026.



La réaction se déclanchant brusquement, il est nécessaire de refroidir le ballon pour éviter une réaction trop vive. Après disparition de la totalité du zinc, on reprend la masse par l'acide sulfurique à 50 % jusqu'à dissolution de l'oxyde de zinc formé. La couche sulfurique est décantée, puis extraite à l'éther à trois reprises. Celui-ci est lavé à l'aide d'une suspension de bicarbonate, séché sur sulfate de sodium anhydre, puis distillé. Le résidu éthéré est ajouté à la couche benzénique que l'on distille d'abord sous pression normale, puis sous pression réduite pour enlever toute trace de benzène. L'oxyester est rectifié sous vide, on sépare un composé : $E_b_{17} = 149^0$; $d_{25} = 1,016$; $n_D^{25} = 1,4773$; R.M. trouvée : 51,45, (calculée : 48,14) qui paraît être l'ester éthylique du méthyl-3 hydroxy-1 (méthyl-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexane, souillé du dérivé de déshydratation.

Il ne nous a pas été possible d'obtenir un oxyester parfaitement exempt de composé cyclénique.

L'oxyester impur, 300 g. environ, est traité par le double de son poids de sulfate acide de potassium pendant trois heures au bain d'huile à 150°.



Après refroidissement, l'ester non saturé est extrait à l'éther qui est lavé à l'eau bicarbonatée, séché sur sulfate de sodium anhydre et distillé. Après une première distillation, on obtient un produit présentant une déviation : $\alpha_{546} = +25^{\circ}02$ ($l = 0,5$). Le produit brut est rectifié sous pression réduite, à l'aide d'une colonne de 2 m. 50 surmontée d'un rétrogradateur.

Nous résumons dans un tableau les divers résultats de fractionnement :

Fractions	Eb_{24}	$\alpha_{546} (l = 0,5)$
1	121°	+ 27°50
2	»	+ 28°90
3	»	+ 29°02
4	122°	+ 29°80
5	»	+ 29°80
6	»	+ 29°80
7	»	+ 29°80
8	»	+ 29°80
9	123°	+ 29°85
10	124°	+ 28°25
11	125°	+ 25°08

La fraction 9 représente l'ester éthylique du méthyl-3 (méthyl-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexène-6 pur.

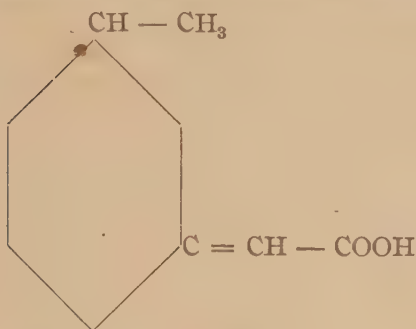
Par saponification de 30 g. d'ester au moyen de potasse alcoolique, nous obtenons, suivant le procédé employé précédemment, le méthyl-3 (méthyl-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexène-6 que l'on rectifie à l'aide d'une petite colonne à spirale : $d_{25} = 1,010$; $n_D^{25} = 1,4785$; $[\alpha]_{546} = 78^{\circ}81$; $[\alpha]_{579} = + 68^{\circ}68$; R.M. mesurée : 47,14. (calculée : 47,25). Nous avons préparé les esters méthylique et éthylique actifs.

	Ester méthylique	Ester éthylique
Eb ₂₅	114°	125°
d ₂₅	0,9638	0,9425
n _D ²⁵	1,4622	1,4579
[α] ₅₄₆	+ 69°67	+ 63°27
[α] ₅₇₉	+ 60°80	+ 55°50

CHAPITRE III

ACIDES CYCLOHEXANIQUES

Méthyl-3 éthylidénoïque-1 cyclohexane



AUWERS et ELLINGER (1) obtiennent cet acide par condensation de la méthyl-3 cyclohexanone avec le zinc et le bromacétate d'éthyle, par saponification par la soude alcoolique de l'oxyacide et déshydratation de celui-ci par l'anhydride acétique. Le méthyl-3 éthylidénoïque-1 cyclohexane, se présente sous forme d'aiguilles F : 76° . Ses esters méthylique et éthylique sont caractérisés par : $E_{b_{14}} = 118^\circ 6$; $d_{15} = 0,9752$; $n_D = 1,4792$; $E_{b_{12}} = 109^\circ 8$; $d_{15} = 0,9560$; $n_D = 1,4773$.

Suivant un procédé identique, nous avons préparé l'ester éthylique du méthyl-3 éthylidénoïque-1 cyclohexane par déshydratation au moyen de l'anhydride acétique, de l'ester éthylique du méthyl-3 hydroxy-1 éthyloïque-1 dont nous avons déjà indiqué la préparation. 350 g. de méthyl-3 cyclohexanone active

(1) AUWERS et ELLINGER, *Ann. Chim.*, 1912, 387, 200-239.

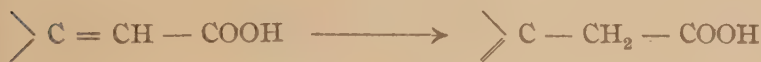
ont été traités par le bromacétate d'éthyle en présence de zinc, L'oxyster saponifié donne l'acide-alcool que l'on déshydrate par chauffage à 150° durant deux heures avec une fois et demie son poids d'anhydride acétique dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. L'anhydride acétique en excès est éliminé par distillation sous pression réduite, après extraction à l'éther et lavage à l'eau pour enlever toute trace d'acide acétique, le résidu éthéré est constitué par un mélange des deux isomères : méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexène-6 et méthyl-3 éthylidé-noïque-1 cyclohexane difficile à fractionner. Par estérification au moyen de l'alcool éthylique absolu en milieu sulfurique on obtient un mélange d'esters : $\alpha_{546} = -8^{\circ}40$ ($l = 0,5$). Le produit brut est rectifié à l'aide d'une colonne à spirale de 2 m. 50 de hauteur, surmontée d'un séparateur sous vide et d'un rétrogradateur à reflux variable. Les fractions suivantes sont isolées

Fractions	Eb ₄₂	α_{546} ($l = 0,5$)
1	131°	+ 20°30
2	132°	+ 10°30
3	133°	+ 7°75
4	134°	+ 4°80
5	135°	+ 3°00
6	136°	+ 1°65
7	137°	— 5°20
8	137°5	— 15°75
9	138°	— 19°75
10	138°	— 22°25
11	138°5	— 27°50
12	138°5	— 30°20
13	138°5	— 33°20
14	138°5	— 33°50
15	138°5	— 33°50
16	140°	— 18°20
17	141°	— 13°80
18	145°	— 10°02
19	155°	— 6°06
20	160°	— 3°90

Par une nouvelle distillation avec la même colonne des fractions de cœur (10 à 16) nous obtenons l'ester à double liaison juxta-nucléaire : $\alpha_{546} = -3,3950$ ($l = 0,5$). Celui-ci ne décolore pas une solution de brome dans le tétrachlorure de carbone alors qu'il n'en est pas de même des fractions de tête correspondants à l'ester à double liaison intra-nucléaire, ne possédant pas de doubles liaisons conjuguées.

Les variations de pouvoir rotatoire, associées à la fixation du brome, nous ont permis d'obtenir et de caractériser l'ester éthylique du méthyl-3 éthylidénoïque-1 cyclohexane pur, difficile à séparer de son isomère cyclénique et de l'oxyster non déshydraté que l'on retrouve en fin de distillation. Il possède les propriétés suivantes : $Eh_{42} = 138^0$; $d_{25} = 0,9577$; $n_D^{25} = 1,4725$; $[\alpha]_{546} = -69,95$; $[\alpha]_{579} = -61,40$; R.M. trouvée : 53,1, (calculée : 52,6).

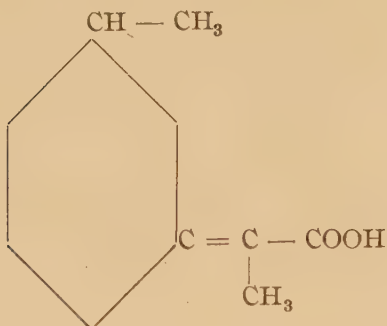
Il ne nous a pas été possible de régénérer l'acide par saponification, car on assiste à une transposition de la double liaison, rappelant celle indiquée par KON et LINSTED (1).



Après saponification l'acide obtenu présente les caractères : $d_{25} = 1,020$; $n_D^{25} = 1,4868$; $[\alpha]_{546} = +15,70$; R.M. trouvée : 43,70, (calculée : 43,75). Celui-ci fixe le brome, montrant ainsi la perturbation apportée dans l'emplacement de la double liaison au cours de la saponification.

(1) KON et LINSTED, *Journ. Chem. Soc.*, 1926, 616, 815.

Méthyl-3 (méthyl-1₁ éthylidénoïque)-1 cyclohexane



ZELISKY et GUTT (1) préparent le méthyl-3 (méthyl-1₁ éthylidénoïque)-1 cyclohexane par déshydratation du méthyl-3 hydroxy-1 (méthyl-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexane au moyen de l'acide oxalique $E_{b_{11}} = 103^{\circ}-104^{\circ}$.

De notre côté, nous l'avons obtenu par déshydratation du méthyl-3 hydroxy-1 (méthyl-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexane, préparé selon la technique de REFORMATSKY. Celle-ci est effectuée par chauffage à 150° durant deux heures dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant, de l'acide-alcool en présence d'une fois et demie son poids d'anhydride acétique.

Après extraction à l'éther et élimination de l'acide acétique, on obtient un mélange d'acides à double liaison juxta-nucléaire et intra-nucléaire difficile à fractionner. Mais par chauffage avec l'alcool éthylique absolu en milieu sulfurique, on les transforme en un mélange des deux esters isomères qui peuvent alors être séparés. Le mélange des esters : $\alpha_{546} = +14^{\circ}60$ ($l = 0,5$) est distillé sous pression réduite à l'aide d'une colonne à spirale de deux mètres surmontée d'un séparateur à vide et d'un rétrogradateur. Les fractions suivantes ont été isolées.

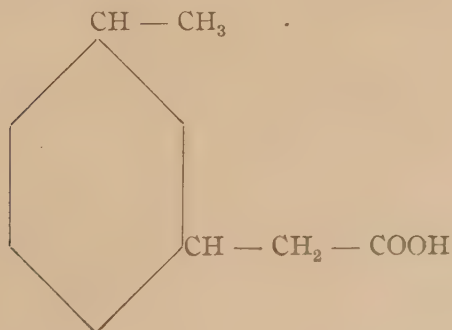
(1) ZELINSKY et GUTT, *Berichte*, 1902, 35, 2140-2144.

Fractions	Eb_{24}	α_{546} ($l = 0,5$)
1	119°	+ 23°70
2	122°	+ 23°50
3	123°	+ 23°10
4	124°	+ 20°55
5	125°	+ 19°25
6	125°	+ 17°10
7	126°	+ 8°10
8	127°	— 1°85
9	128°	— 6°10
10	128°	— 6°10
11	128°	— 6°10
12	128°	— 6°10

Par une nouvelle distillation des fractions de queue (9 à 12), nous obtenons un produit à pouvoir rotatoire constant $\alpha_{546} = -6°10$ ($l = 0,5$) correspondant à l'ester éthylique pur du méthyl-3 (méthyl-1₁ éthyldénoïque)-1 cyclohexane, séparé de l'ester éthylique du méthyl-3 (méthyl-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexène-6 que l'on retrouve en tête de distillation. Il présente les constantes suivantes : $Eb_{24} = 128°$; $d_{25} = 0,9570$; $n_D^{25} = 1,4673$; $[\alpha]_{546} = -12°77$; $[\alpha]_{579} = -10°86$; R.M.trouvée : 56,86, (calculée : 56,49).

L'acide correspondant n'a pu être préparé, la saponification provoquant un déplacement de la double liaison, mis en évidence par une augmentation de l'activité optique et fixation du brome.

Méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexane



BRAUN et TEUFFERT (1) hydrogènent en présence de palladium l'ester éthylique du méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexène-6 ; ils obtiennent ainsi l'ester éthylique du méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexane : $Eb_{18} = 110^0$; $d_{14} = 0,9338$; $n_D^{14} = 1,4434$; l'acide est caractérisé par : $Eb_{18} = 148^0$; $d_{15} = 0,9911$; $n_D^{15} = 1,4607$.

Nous avons obtenu l'ester éthylique de cet acide, par hydrogénéation en milieu acétique, en présence de platine préparé selon VOORHEES et ADAMS (2), du mélange des esters éthyliques des méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexène-6 et méthyl-3 éthyldénoïque-1 cyclohexane. Dans un ballon à tubulure latérale, on introduit 25 g. d'ester, 25 g. d'acide acétique, 2 g. de platine ; le mélange est agité en atmosphère d'hydrogène sous faible pression.

L'hydrogénéation de l'ester éthylique du méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexène-6 : $\alpha_{546} = -29^0$ ($l = 0,5$), donne un produit saturé, présentant une déviation : $\alpha_{546} = -2^020$ ($l = 0,5$).

De même, l'hydrogénéation de l'ester éthylique du méthyl-3 éthyldénoïque-1 cyclohexane : $\alpha_{546} = +26^0$ ($l = 0,5$) donne également un produit saturé présentant une déviation : $\alpha_{546} = -2^015$ ($l = 0,5$). Donc, que nous partions du composé à double liaison intranucléaire ou extranucléaire, nous obtenons un même corps, montrant ainsi que l'hydrogénéation conduit à un seul stéréo-isomère ou à un mélange en proportion sensiblement identique.

La fixation d'hydrogène est assez rapide ; l'élimination complète des produits non saturés se fait par agitation à froid avec une solution de permanganate de potassium à 1 %. Les produits d'hydrogénéation sont extraits à l'éther, puis lavés à l'eau bicarbonatée pour enlever toute trace d'acide acétique. Le résidu éthéré est rectifié sous pression normale, à l'aide d'une colonne de 2 mètres de hauteur surmontée d'un rétrogradateur. On isole ainsi les fractions suivantes :

(1) BRAUN et TEUFFERT, *Berichte*, 1925, 58, 2210-2215.

(2) VOORHEES et ADAMS, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1922, 1397.

Fractions	E _b ₇₆₈	α_{546} (l = 0,5)
1	122°5	— 2°02
2	»	— 2°13
3	»	— 2°26
4	223°	— 2°30
5	»	— 2°30
6	»	— 2°30
7	»	— 2°30
8	»	— 2°30
9	»	— 2°30
—	—	—
—	—	—
—	—	—
—	—	—
—	—	—
15	223°	— 2°30
16	223°5	— 2°29
17	»	— 2°29
18	»	— 2°19
19	»	— 2°05
20	»	— 2°05
21	»	— 2°04
22	»	— 2°02
23	»	— 2°02
24	»	— 1°96
25	224°	— 1°87
26	»	— 1°72
27	224°5	— 1°60
28	»	— 1°45
29	»	— 1°25

Nous avons repris dans une distillation analogue les fractions 16 à 19; on obtient une fraction de tête : $\alpha_{546} = -2^{\circ}30$ (l = 0,5). Pour retirer une plus grande quantité de cet isomère, on utilise une nouvelle colonne, haute de 3 mètres avec le même rétro-gradateur; après une petite quantité de $\alpha_{546} = -2^{\circ}30$ (l = 0,5) l'allure de la distillation est la même que précédemment.

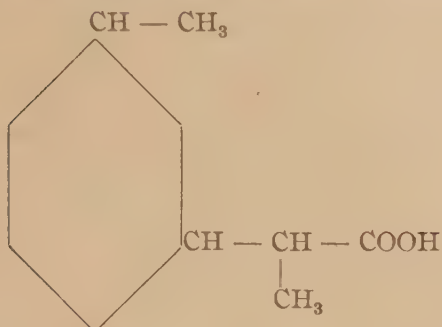
Les isomères cis et trans existent approximativement dans le mélange dans une proportion de 90 % de l'un pour 10 % de l'autre. Le premier : $\alpha_{546} = -2^{\circ}30$, a été isolé à l'état de grande pureté ; malgré les soins apportés à cette rectification, il ne nous a pas été possible de séparer le deuxième isomère.

Après saponification par la potasse alcoolique au bain-marie bouillant, on ajoute un égal volume d'eau ; par épuisement à l'éther en milieu alcalin, on élimine toute trace d'ester non saponifié ; on passe en milieu sulfurique, l'acide libéré est extrait à l'éther, le résidu est rectifié sous pression réduite. Le méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexane présente les constantes suivantes : $Eh_{28} = 158^{\circ}$; $d_{25} = 0,9874$; $n_D^{25} = 1,4606$; $[\alpha]_{546} = -6^{\circ}86$; $[\alpha]_{579} = -6^{\circ}03$; R.M.trouvée : 43,34, (calculé : 43,10).

L'estérification par divers alcools en milieu benzénique et en présence d'acide sulfurique, au bain-marie bouillant, conduit aux esters correspondants. Après extraction à l'éther, lavage à l'eau bicarbonatée pour enlever toute trace d'acide sulfurique et distillation des solvants au bain-marie, ces esters sont rectifiés sous vide à l'aide d'une colonne à spirale de 30 cm. de hauteur. Les constantes sont réunies dans le tableau suivant :

	Ester méthylique	Ester éthylique	Ester n. propylique	Ester n. butylique
Eh_{27}	109 ⁰	121 ⁰	134 ⁰	143 ⁰
d_{25}	0,9434	0,9273	0,9125	0,9020
n_D^{25}	1,4456	1,4436	1,4446	1,4455
$[\alpha]_{546}$	— 5 ⁰ 21	— 4 ⁰ 96	— 5 ⁰ 39	— 5 ⁰ 14
$[\alpha]_{579}$	— 4 ⁰ 64	— 4 ⁰ 42	— 4 ⁰ 80	— 4 ⁰ 56
R.M. trouvée	48,02	52,27	57,62	62,50
calculée	47,72	52,24	56,95	61,57

Méthyl-3 (méthyl-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexane



L'ester éthylique du méthyl-3 (méthyl-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexane a été obtenu par hydrogénation catalytique au platine, en milieu acétique du mélange des esters éthyliques des méthyl-3 (méthyl-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexène-6 et méthyl-3 (méthyl-1₁ éthyldénoïque)-1 cyclohexane. 150 g. d'esters non saturés fixent en un temps réduit la quantité théorique d'hydrogène. Les produits d'hydrogénation sont extraits à l'éther, lavés avec une solution froide de permanganate de potassium à 1 % pour enlever toute trace d'ester non saturés, puis lavés à l'eau et séchés sur sulfate de sodium anhydre.

Le produit brut est rectifié sous pression normale à l'aide d'une colonne à spirale de 2 mètres de hauteur surmontée d'un rétrogradeur.

Fractions	Eb ₇₆₀	α_{546} (l = 0,5)
1	227°	— 1°60
2	227°-228°	— 1°35
3	228°	— 1°20
4	228°-229°	— 1°17
5	229°	— 1°17
6	229°	— 1°16
7	229°	— 1°16
8	229°	— 1°16
9	229°	— 1°15
10	229°	— 1°05

Par une nouvelle rectification nous isolons sous forme pure, à déviation constante, l'ester éthylique du méthyl-3 (méthyl-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexane caractérisé par : $Eb_{760} = 229^{\circ}$; $d_{25} = 0,9265$; $n_D^{25} = 1,4465$; $[\alpha]_{546} = -2^{\circ}52$; R.M. trouvée : 56,95, (calculée 57,04).

L'acide correspondant est obtenu par saponification à l'aide de 25 g. de potasse dissous dans 100 cc. d'alcool éthylique absolu. Les épuisements à l'éther en milieu alcalin, éliminent l'ester non saponifié. Par addition d'acide sulfurique à 20 % l'acide est mis en liberté, celui-ci, après extraction, est un produit visqueux, présentant les constantes suivantes : $Eb_{24} = 160^{\circ}$; $d_{25} = 0,9906$; $n_D^{25} = 1,4649$; $[\alpha]_{546} = -1^{\circ}95$; $[\alpha]_{579} = -1^{\circ}69$; R. M. trouvée : 47,40, (mesurée : 47, 70).

Possédant l'acide pur, nous avons préparé divers esters par chauffage de 80 g. d'alcools correspondants, 5 g. d'acide sulfurique et 30 g. de méthyl-3 (méthyl-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexane dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. Après extraction et élimination très lentes des solvants, les différents esters sont rectifiés avec une colonne à spirale de 30 cm. de hauteur. Les constantes sont réunies dans le tableau suivant :

	Ester méthylique	Ester éthylique	Ester n. propylique
Eb_{760}	217 ⁰	229 ⁰	225 ⁰
d_{25}	0,9409	0,9265	0,9206
n_D^{25}	1,4492	1,4465	1,4485
$[\alpha]_{546}$	— 2 ⁰ 83	— 2 ⁰ 52	— 2 ⁰ 53
R.M. trouvée	52,46	56,95	61,89
calculée	52,33	57,04	61,57

DEUXIÈME PARTIE

Alcools Cyclaniques

Parmi les alcools cyclaniques, nous avons étudié des composés actifs très simples tels que les méthyl-3 méthylol-1 cyclopentanes et méthyl-3 méthylol-1 cyclohexanes dont nous avons séparé les isomères, puis des composés présentant une chaîne plus longue et possédant une double liaison juxta-nucléaire.

Le plan suivi dans cette partie est le suivant :

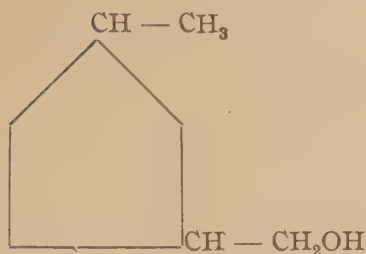
CHAPITRE I : Série cyclopentanique.

CHAPITRE II : Série cyclohexanique.

CHAPITRE I

SÉRIE CYCLOPENTANIQUE

Méthyl-3 méthylol-1 cyclopentane



MOUSSERON, GRANGER et BOURREL (1) préparent les deux isomères du méthyl-3 méthylol-1 cyclopentane par hydrogénation selon la méthode de BOUVEAULT et BLANC (2) des deux esters méthyliques purs du méthyl-3 carboxy-1 cyclopentane. L'isomère A du méthyl-3 carboxyméthyl-1 cyclopentane $[\alpha]_{546} = -44^{\circ}77$, hydrogéné et distillé, fournit le

(1) BOURREL, thèse Université (Pharmacie), Montpellier, 1938.

(1) MOUSSERON et GRANGER, *Bull. Soc. Chim.*, (5), 1939, 6, 607.

(2) BOUVEAULT et BLANC, *C. R.*, 1903, 136, 1679.

méthyl-3 méthylol-1 cyclopentane A : $E_{b_{24}} = 85^{\circ}$; $d_{25} = 0,909$; $n_D^{25} = 1,4525$; $[\alpha]_{546} = -39^{\circ}27$; $[\alpha]_{579} = -34^{\circ}71$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,131$. De même l'isomère B du méthyl-3 carboxy-méthyl-1 cyclopentane $[\alpha]_{546} = -6^{\circ}80$, hydrogéné selon le même procédé, conduit au méthyl-3 méthylol-1 cyclopentane B : $E_{b_{24}} = 86^{\circ}$; $d_{25} = 0,907$; $n_D^{25} = 1,4457$; $[\alpha]_{546} = -3^{\circ}79$; $[\alpha]_{579} = -3^{\circ}37$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,124$.

BOURREL a également essayé de séparer ces alcools à l'état pur par cristallisation fractionnée de leurs phtalates acides.

En vue d'obtenir une plus grande quantité des deux isomères de cet alcool, nous avons hydrogéné suivant la méthode de BOUVEAULT et BLANC, le mélange des deux stéréo-isomères du méthyl-3 carboxy méthyl-1 cyclopentane. Ce dernier provient de l'estérification du méthyl-3 carboxy-1 cyclopentane, dont nous allons rappeler la préparation, par l'alcool éthylique absolu.

Préparation du méthyl-3 carboxy-1 cyclopentane (1).

Celui-ci provient de la saponification des esters méthyliques du méthyl-3 carboxy-1 cyclopentane obtenu par action du méthylate de sodium sur la méthyl-3 chloro-6 cyclohexanone suivant la méthode de FAVORSKY et BAJOWSKY(2). La chloration de la méthyl-3 cyclohexanone est effectuée par la méthode de DELOEUF (3) consistant à former de l'acide hypochloreux en présence de cétone, par action de l'acide acétique sur la chlorurée. Dans un flacon à barbotage, on introduit :

Urée	120 g.
Marbre	60 g.
Eau distillée	60 g.

On fait passer un courant de chlore jusqu'à augmentation de poids de 66 g. La solution est filtrée et étendue à 1600 cc. Celle-ci est mise au contact de la méthyl-3 cyclohexanone dans les proportions suivantes :

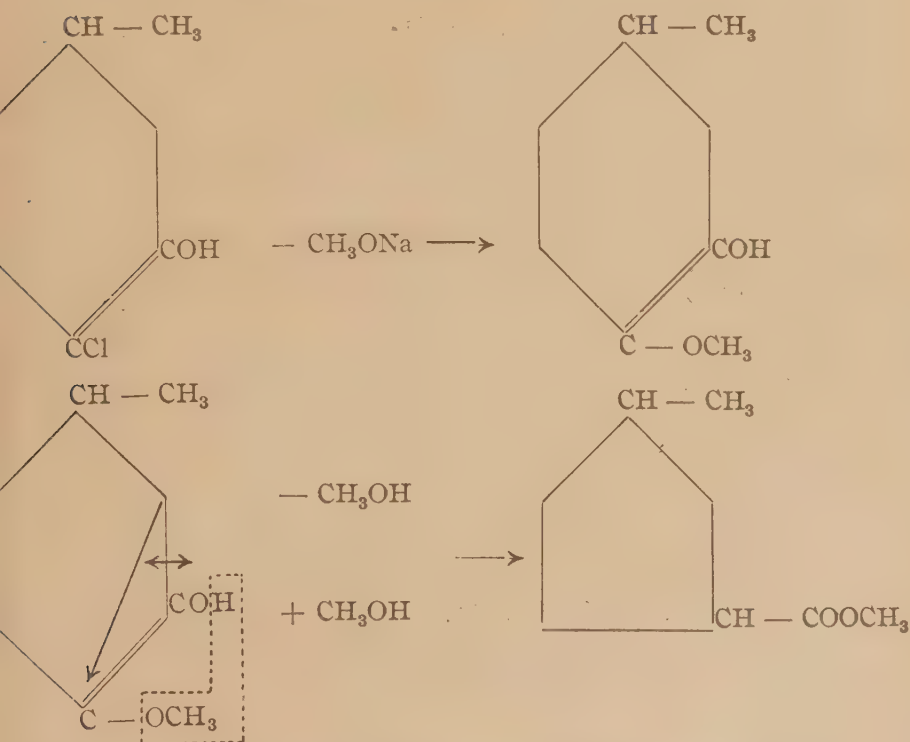
(1) BOURREL, thèse Université (Pharmacie), Montpellier, 1938.

(2) FAVORSKY et BAJOWSKY, *Journ. Soc. Phys. Chim. Russe*, 1920, 50, 582.

(3) DETOEUF, *Bull. Soc. Chim.*, (4), 1922, 31, 102.

Solution aqueuse de chlorurée	1600 cc.
Acide acétique .	150 cc.
Méthyl-3 cyclohexanone	50 g.

La réaction est favorisée par une agitation continue de douze heures. La cétone chlorée est extraite par épuisements à l'éther; celui-ci est lavé à l'eau, neutralisé au bicarbonate de soude et séché. Le résidu rectifié, correspondant à la méthyl-3 chloro-6; cyclohexanone active sous forme énolique (I), est soumis immédiatement après sa préparation à l'action du méthylate de sodium à 31 % provoquant une régression de cycle par désalcoylation et refixation de l'alcool.



L'ester ainsi préparé est saponifié par ébullition pendant trois heures dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, après

(1) GRANGER, thèse Sciences, Montpellier, 1936.

extraction et élimination des solvants, on obtient le méthyl-3 carboxy-1 cyclopentane. Celui-ci est estérifié par l'alcool éthylique absolu en milieu sulfurique dans les proportions suivantes :

méthyl-3 carboxy-1 cyclopentane ...	35 g.
alcool éthylique absolu	90 cc.
acide sulfurique	5 g.

Le tout est porté à l'ébullition durant trois heures dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. Après refroidissement, par addition d'eau, un liquide légèrement coloré se sépare à la surface. L'ester décanté, lavé à la soude et à l'eau, est distillé sous pression normale à l'aide d'une colonne à spirale de 30 cm. de hauteur.

Par hydrogénation de cet ester, nous avons obtenu un mélange des deux méthyl-3 méthylol-1 cyclopentanes isomères que nous avons séparés par distillation fractionnée. 70 g. de sodium sont ajoutés peu à peu à 50 g. d'ester en solution dans 900 cc. d'alcool éthylique absolu (1). L'opération est conduite dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux. La solution alcoolique est portée à légère ébullition et celle-ci est maintenue par la réaction violente provoquée par l'addition du sodium ; l'attaque est terminée par chauffage au bain-marie. Après refroidissement, on reprend la masse par l'eau ; le milieu est neutralisé par de l'acide sulfurique dilué. Le précipité de sulfate de sodium essoré, est lavé jusqu'à dix fois à l'alcool, celui-ci est éliminé à l'aide d'une haute colonne surmontée d'un rétrogradateur ; on évite ainsi l'entraînement facile du produit. Le résidu est extrait en milieu alcalin ; on fait aussi une extraction en milieu acide pour séparer le méthyl-3 carboxy-1 cyclopentane provenant de la saponification de l'ester due à la présence d'une faible quantité de soude dans le milieu. L'acide libéré est estérifié à nouveau ; ainsi par des récupérations successives de l'acide, le rendement atteint 80 %.

(1) L'alcool butylique a été également utilisé, à cause de son point d'ébullition plus élevé et de sa moindre solubilité dans l'eau.

L'éther d'extraction en milieu alcalin est distillé au bain-marie. Le résidu est constitué par le mélange des méthyl-3 méthylol-1 cyclopentanes stéréo-isomères. Plusieurs opérations identiques permettent d'obtenir 700 g. de ces alcools. En utilisant une colonne de 2 m. 50 de hauteur surmontée d'un rétrogradateur à débit réglable, et après de nombreuses distillations fractionnées demandant quelquefois dix heures consécutives, nous sommes parvenus à isoler les deux isomères. Le tableau suivant résume les fractions obtenues :

Fractions	Eb_{760}	α_{540} ($l = 0,5$)
1	172°	— 17°80
2	»	— 17°75
3	»	— 17°74
4	»	— 17°70
5	»	— 17°68
6	»	— 15°85
7	»	— 14°45
8	»	— 13°50
9	»	— 12°10
10	»	— 11°40
11	172°5	— 10°45
12	»	— 9°78
13	»	— 9°25
14	»	— 7°75
15	»	— 6°20
16	»	— 5°05
17	»	— 4°25
18	»	— 3°57
19	173°	— 2°40
20	»	— 2°10
21	»	— 1°96
22	»	— 1°96
23	»	— 1°95

Par cette série de fractionnements, on a obtenu avec de grandes difficultés les deux isomères ; l'un correspond au palier de

tête et l'autre au palier de queue. Le premier : $Eb_{760} = 172^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = -39^{\circ}03$ diffère peu de l'isomère A de BOURREL ; le second : $Eb_{760} = 173^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = -4^{\circ}32$ se rapproche de l'isomère B.

Nous avons étudié pour ces deux isomères, les variations du pouvoir rotatoire en fonction de la dilution, en solution benzénique. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau suivant :

Concentrations	Isomère A $[\alpha]_{546}$	Isomère B $[\alpha]_{546}$
100	$-39^{\circ}03$	$-4^{\circ}32$
80	$-38^{\circ}20$	$-4^{\circ}18$
40	$-36^{\circ}25$	$-3^{\circ}70$
20	$-35^{\circ}15$	$-3^{\circ}60$

Pour l'isomère A, on constate une diminution importante de l'activité optique ; l'isomère B au contraire ne présente que de faibles variations.

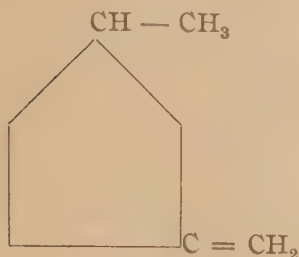
DÉRIVÉS DES MÉTHYL-3 MÉTHYLOL-1 CYCLOPENTANES.

Dans les pages suivantes, nous étudierons quelques dérivés des méthyl-3 méthylol-1 cyclopentanes obtenus soit par déshydratation, soit par action des halogénures de phosphore.

1^o) *Déshydratation des méthyl-3 méthylol-1 cyclopentanes.*

La déshydratation des méthyl-3 méthylol-1 cyclopentanes conduit au méthyl-3 méthène-1 cyclopentane. La fixation de diverses molécules : hydrogène, acide hypochloreux, oxygène, ammoniaque, sur la double liaison nous a permis de préparer les diméthyl-1-3 cyclopentanes, méthyl-3 chloro-1 méthylol-1 cyclopentane, méthyl-3 (époxy-1-1₁ méthyl)-1 cyclopentane, et méthyl-3 amino-1 méthylol-1 cyclopentane.

Méthyl-3 méthène-1 cyclopentane



Ce composé a été étudié par plusieurs auteurs. ZELINSKY et GOUTTA (1) le préparent par action de l'acide oxalique sur le diméthyl-1-3 hydroxy-3 cyclopentane. Le carbure ainsi obtenu est caractérisé par : $E_{b_{760}} = 93^{\circ}5$; $d_{19} = 0,7734$; $n_D^{19} = 1,4296$; $[\alpha]_D = + 57^{\circ}67$; R.M. trouvée : 32,05, (calculée : 31,83). Oxydé par le permanganate de potassium en solution acétique, il donne naissance à une cétone dont la semicarbazone $F = 184^{\circ}-185^{\circ}$ caractérisant la méthyl-3 cyclopentanone.

SPERANSKY (2), par chauffage du méthyl-3 hydroxy-1 éthyloate d'éthyle-1 cyclopentane en présence de sulfate acide de potassium, obtient après saponification le méthyl-3 éthylidénique cyclopentane. Le sel ammoniacal de cet acide chauffé en tube scellé à 230° conduit au méthyl-3 méthène-1 cyclopentane présentant les constantes : $E_{b_{760}} = 96^{\circ}-97^{\circ}$; $d = 0,7750$; $[\alpha]_D = - 48^{\circ}4$.

Nous avons préparé le méthyl-3 méthène-1 cyclopentane par déshydratation des méthyl-3 méthylol-1 cyclopentanes par l'acide sulfurique concentré et à chaud. Dans un ballon de 100cc. surmonté d'une petite colonne à spirale de 30 cm. de hauteur, on introduit 15 g. de méthyl-3 méthylol-1 cyclopentane et 1 cc. d'acide sulfurique. Par chauffage, on obtient un mélange de carbure et d'eau passant toujours au-dessous de 110° . On

(1) ZELINSKY et GOUTTA, *Journ. Soc. Chim. Phys. R.*, 1901, 33, 729.

(2) SPERANSKY, *Journ. Soc. Chim. Phys. R.*, 1902, 34, 17-26.

déshydrate ainsi 140 g. d'alcool. A l'aide d'une ampoule à décantation, on sépare l'eau provenant de la déshydratation ; la partie supérieure correspondant au carbure, est lavée à l'eau pour enlever toute trace d'acide sulfurique tandis que la partie aqueuse et les eaux de lavage sont extraites à l'éther. Pour éviter tout entraînement du carbure, l'éther est distillé par petites fractions à l'aide d'une colonne à spirale de 0 m. 80 surmontée d'un rétrogradateur. Le carbure est distillé sur sodium : $\alpha_{546} = + 16^{\circ}50$ ($l = 0,5$). Le faible résidu de la distillation est constitué par le méthyl-3 méthylol-1 cyclopentane non déshydraté.

Le carbure ainsi obtenu : $\alpha_{546} = + 16^{\circ}50$ est soumis à une rectification très poussée avec une colonne de 2 mètres de hauteur, surmontée d'un rétrogradateur à débit réglable. Après plusieurs distillations fractionnées on isole les fractions suivantes :

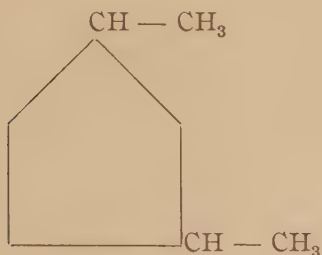
Fractions	Eb_{546}	α_{546} ($l = 0,5$)
1	100°	+ 21°70
2	100°-101°	+ 21°74
3	101°	+ 21°65
4	»	+ 21°60
5	101°-102°	+ 21°54
6	102°	+ 21°50
7	»	+ 21°30
8	»	+ 19°50
9	102°-103°	+ 16°55
10	103°	+ 15°25
11	103°-104°	+ 14°35
12	104°	+ 13°25
13	105°	+ 8°10

On obtient dans cette distillation 90 % de méthyl-3 méthène-1 cyclopentane : $Eb_{760} = 100^{\circ}-101^{\circ}$; $d_{25} = 0,793$; $n_D^{25} = 1,4596$; $[\alpha]_{546} = + 54^{\circ}72$; $[\alpha]_{579} = + 47^{\circ}86$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,143$; R. M. trouvée : 31,70, (calculée : 31,80). L'activité optique diffère de celle des carbures signalés par ZELINSKY, GOUTTA et SPE-

RANSKY. Nous avons constaté qu'elle diminuait avec le temps ($[\alpha]_{546} = +44^{\circ}51$ après un mois de conservation) probablement par suite du déplacement de la double liaison.

Vers la fin de la distillation, on observe une diminution de l'activité optique : $[\alpha]_{546} = +20^{\circ}00$. La déshydratation par l'acide sulfurique donne lieu à des isomérisations, dues à la migration des atomes d'hydrogène entraînant la formation de diméthyl-1-3 et diméthyl-1-4 cyclopentènes. Il ne peut s'agir d'un carbure cyclohexanique comme ROSANOW l'a signalé dans la déshydratation par l'acide oxalique du méthylol-1 cyclopentane (1) puisque les méthyl-3 et méthyl-4 cyclohexènes ont un pouvoir rotatoire supérieur : $[\alpha]_{546} = +91^{\circ}90$ et $[\alpha]_{546} = +121^{\circ}11$ comme l'ont signalé GODCHOT, MOUSSERON et GRANGER (2).

Diméthyl-1-3 cyclopentanes



Le diméthyl-1-3 cyclopentane a été étudié soit en série active, soit en série racémique.

ZELINSKY (3) obtient la forme dextrogyre par réduction au moyen du zinc et d'acide acétique saturé à 0° d'acide iodhydrique, du méthyl-3 iodométhyl-1 cyclopentane : $E_{b_{760}} = 90^{\circ}5-91$; $d_{18} = 0,7497$; $n_D^{18} = 1,4110$; $[\alpha] = +1^{\circ}78$. La forme lévogyre n'est connue qu'à l'état de dérivé iodé.

(1) ROSANOW, *Journ. Soc. Phys. Chim. R.*, 1917, 47, 607.

(1) GODCHOT, MOUSSERON et GRANGER, *C. R.*, 1934, 198, 480.

(3) ZELINSKY, *Berichte*, 1902, 35, 2678.

Le composé racémique a été obtenu par ZELINSKY exactement comme la forme dextrogyre à partir de l'alcool puis du dérivé iodé, mais la réduction a été faite par l'acide iodhydrique fumant à 220°. Le diméthyl-1-3 cyclopentane racémique présente les constantes suivantes : $E_{b_{760}} = 94^{\circ}\text{--}95^{\circ}$; $d_{20} = 0,7563$; $n_D^{20} = 1,4144$.

CHAVANNE (1) réduit par le noir de platine en milieu acétique le diméthyl-1-3 cyclopentène. Il ne signale pas l'activité optique du carbure obtenu. Les constantes physiques sont identiques à celles de l'isomère dextrogyre de ZELINSKY. $E_{b_{760}} = 90^{\circ}\text{--}90^{\circ}8$; $d_{15} = 0,7498$; $n_D^{16} = 1,4104$.

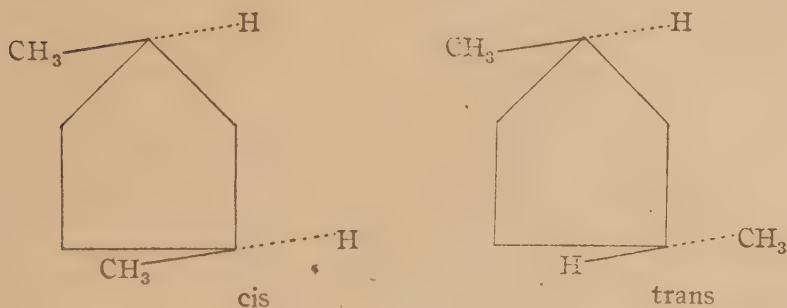
Nous avons obtenu les diméthyl-1-3 cyclopentanes par hydrogénation au platine du méthyl-3 méthène-1 cyclopentane. Dans un ballon à tubulure latérale, on introduit 23 g. de méthyl-3 méthène-1 cyclopentane ; 25 g. d'acide acétique et 3 g. de platine. Le mélange est agité en atmosphère d'hydrogène. Au début la vitesse d'hydrogénation est grande, puis elle décroît assez rapidement. La quantité théorique d'hydrogène est fixée au bout d'une heure. On filtre pour séparer le platine qui est lavé avec le minimum d'éther. La couche acétique est décantée et extraite à l'éther. Le carbure est traité par l'acide sulfurique concentré pour éliminer le méthyl-3 méthène-1 cyclopentane non hydrogéné. L'éther d'extraction de la partie acétique est réuni au carbure, lavé à l'eau bicarbonatée et séché. L'éther est distillé au bain-marie à l'aide d'une colonne à spirale de 1 mètre de hauteur, surmontée d'un rétrogradateur. Une nouvelle distillation fractionnée sur sodium à l'aide de cette même colonne, a permis d'isoler les deux diméthylcyclopentanes.

I. — $E_{b_{760}} = 95^{\circ}$; $d_{25} = 0,759$; $n_D^{25} = 1,4180$; $[\alpha]_{546} = 0$; $[\alpha]_{579} = 0$; R. M. trouvée : 32,39, (calculée : 32,27).

II. — $E_{b_{760}} = 98^{\circ}$; $d_{25} = 0,758$; $n_D^{25} = 1,4204$; $[\alpha]_{546} = -1^{\circ}20$; $[\alpha]_{579} = -1^{\circ}06$; R.M. trouvée : 32,50, (calculée : 32,27).

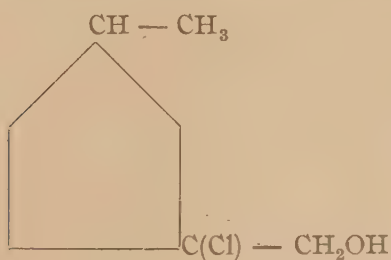
(1) CHAVANNE, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1926, 35, 288.

Les constantes de ces deux isomères sont très voisines, elles ne diffèrent que par leur activité optique. La fraction I correspond au composé cis qui, possédant un plan de symétrie, est inactif ; la fraction II au contraire, ne possède ni plan ni centre de symétrie, correspond au composé trans actif.



Ces résultats rappellent ceux formulés pour les diméthyl-1-3 cyclohexanes stéréo-isomères (1).

Méthyl-3 chloro-1 méthylol-1 cyclopentane



L'action de l'acide hypochloreux sur le méthyl-3 méthène-1 cyclopentane, fournit le méthyl-3 chloro-1 méthylol-1 cyclo-

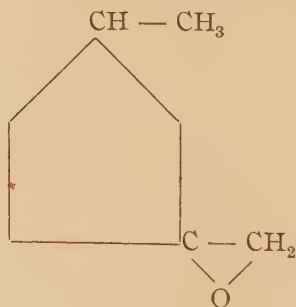
(1) MOUSSERON et GRANGER, *Bull. Soc. Chim.*, (5), 1938, 5, 1620.

pentane. L'acide hypochloreux a été préparé selon la technique de DETOEUF (1). Dans un flacon à barbotage contenant : urée 6c g., marbre 30 g., eau distillée 30 g., on fait passer un courant de chlore jusqu'à augmentation de poids de 33 g. On étend la masse à 800 cc. La solution de chlorurée, soit 400 cc. est introduite dans un flacon et additionnée de 25 g. de méthyl-3 méthène-1 cyclopentane et de 25 cc. d'acide acétique.

Après un contact de douze heures, la chlorhydrine formée est extraite à plusieurs reprises à l'éther. Celui-ci est lavé à l'eau puis à l'eau bicarbonatée et enfin séché sur sulfate de sodium anhydre. Le résidu de la distillation de l'éther est rectifié à l'aide d'une colonne à spirale de 30 cm. de hauteur. Après rejet d'une petite fraction de tête, le cœur distillé, présente les constantes suivantes : $E_{b_{16}} = 87^{\circ}$; $d_{25} = 1,075$; la chlorhydrine se colorant fortement en bleu aussitôt après la distillation, il ne nous a pas été possible de déterminer son indice de réfraction et son activité optique.

La position du chlore, non prouvée actuellement, paraît être nucléaire par analogie avec l'emplacement du chlore résultant des travaux de TIFFENEAU, WEILL et Mlle TCHOUBAR (2) concernant le méthyl-3 méthène-1 cyclohexane.

Méthyl-3 (époxy-1-1₁ méthyl)-1 cyclopentane



(1) DETOEUF, *Bull. Soc. Chim.*, (4), 1922, 31, 102.

(2) TIFFENEAU, WEILL, et Mlle TCHOUBAR, *C. R.*, 1937, 205, 55.

Ce composé a été obtenu par action de la potasse sur la chlorhydrine en solution étherée, provenant de la fixation de l'acide hypochloreux sur le méthyl-3 méthène-1 cyclopentane.

On traite 10 g. de chlorhydrine en solution étherée, par 20 g. de potasse pulvérisée. On laisse en contact en agitant, pendant 48 heures ; par extraction à l'éther, le résidu après distillation est rectifié.

Cet époxyde a également été obtenu par fixation d'un atome d'oxygène sur la double liaison du méthyl-3 méthène-1 cyclopentane : $[\alpha]_{546} = + 54^{\circ}72$, sous l'action de l'acide perbenzoïque d'après la méthode de PRILESHAIEFF (1) modifiée par GREZA BRAUN (2) et souvent utilisée par GRANGER (3), SOUCHE (4) et BOURREL (5).

Dans 100 cc. d'alcool méthylique absolu, on fait dissoudre 5 g. de sodium. D'autre part, on prépare une solution de 50 g. de peroxyde de benzoyle dans 200 cc. de chloroforme. Ces deux solutions sont portées à -5° dans un mélange de glace et de sel. La solution chloroformique est versée peu à peu dans le méthylate de sodium, la température ne doit pas s'élever au-dessus de 0° ; on abandonne durant 5 minutes. Le perbenzoate de sodium est extrait à l'eau glacée et le chloroforme est séparé par décantation. Par deux lavages successifs avec 100 cc. de chloroforme à 0° , on élimine le benzoate de méthyle formé. L'addition de 225 cc. d'une solution normale d'acide sulfurique froid, libère l'acide perbenzoïque ; celui-ci est extrait à trois reprises avec 100 cc. de chloroforme froid. Ces solutions chloroformiques sont réunies, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium anhydre, puis filtrées. On détermine suivant le procédé de LÉVY et LAGRAVE (6) le titre en oxygène actif.

A la solution oxygénée de titre connue, on ajoute une quantité correspondante de carbure, les deux solutions ont été auparavant maintenues à 0° . Le mélange demeure quelques heures dans

(1) PRILESHAIEFF, *Journ. Soc. Phys. Chim. R.*, 1910, 42, 1387.

(2) GREZA BRAUN, *Synthèses organiques*, Masson, Éditeur, 1935, 75.

(3) GRANGER, thèse Sciences, Montpellier, 1936.

(4) SOUCHE, thèse Pharmacien Supérieur, Montpellier, 1937.

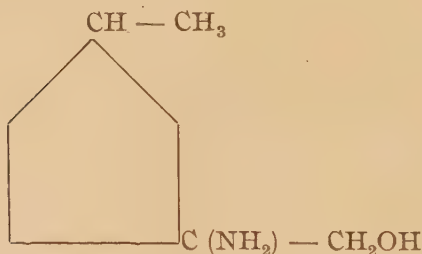
(5) BOURREL, thèse Université (Pharmacie), Montpellier, 1938.

(6) LÉVY et LAGRAVE, *Bull. Soc. Chim.*, (4), 1925, 37, 1597.

la glace et le sel. La liqueur chloroformique est alcalinisée à la lessive de soude, décantée, lavée à l'eau, séchée et distillée. Le résidu constitué par l'époxyde est finalement rectifié avec une colonne à spirale de 40 cm. de hauteur. Après rejet d'une petite fraction de tête, on recueille le méthyl-3 (époxy-1-1₁ méthyl)-1 cyclopentane caractérisé par : $E_b_{760} = 136^0$; $d_{25} = 0,915$; $n_D^{25} = 1,4379$; $[\alpha]_{546} = + 15^025$; $[\alpha]_{579} = + 13^040$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,138$; R.M. trouvée : 32,10, (calculée : 32,81).

Ce corps correspond peut-être à un mélange de deux composés spiro stéréo-isomères ; notons cependant, que l'époxyde provenant des deux modes d'obtention, soit à partir de la chlorhydrine, soit à partir du carbure, présente les mêmes caractères optiques.

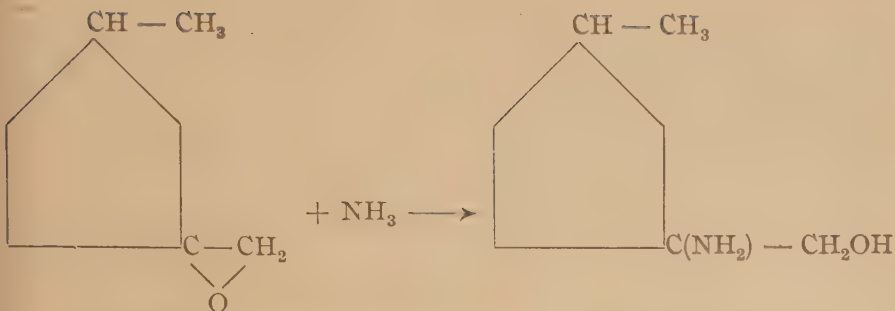
Méthyl-3 amino-1 méthylol-1 cyclopentane



Ce composé résulte de la fixation des éléments de l'ammoniac sur le méthyl-3 (époxy-1-1₁ méthyl)-1 cyclopentane par chauffage à 120° pendant trois heures, selon la technique générale utilisée par GRANGER (1) et SOUCHE (2) pour préparer un assez grand nombre d'aminocyclanols. Pour cela, 5 g. de méthyl-3 (époxy-1-1₁ méthyl)-1 cyclopentane sont chauffés en tube scellé avec 25 cc. d'ammoniaque.

(1) GRANGER, thèse Sciences, Montpellier, 1936.

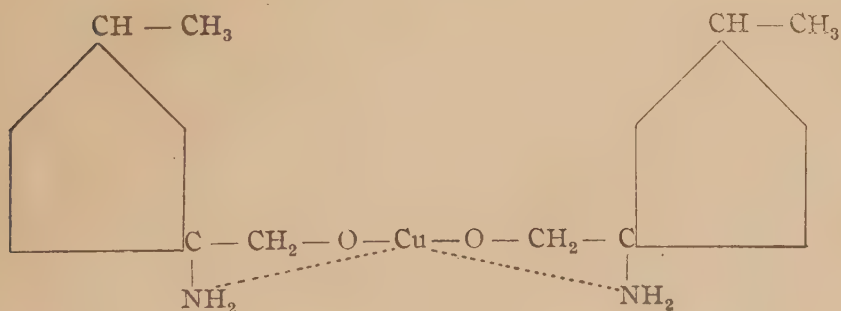
(2) SOUCHE, thèse Pharmacien Supérieur, Montpellier 1937.



Après refroidissement on extrait à l'éther ; le résidu éthéré est rectifié avec une colonne à spirale de 15 cm. de hauteur ; on obtient un produit visqueux, ne cristallisant pas à -10° , d'odeur désagréable : $Fb_{15} = 112^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = -8^{\circ}20$; $[\alpha]_{579} = -7^{\circ}46$ (C. = 7 % eau).

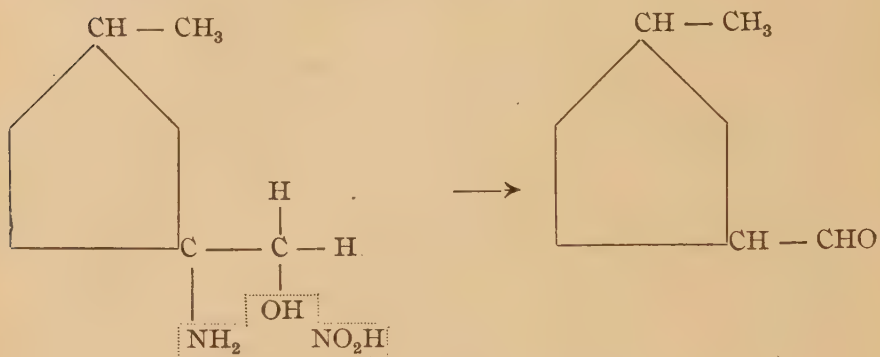
Détermination de l'alcalinité : p. = 0,133 g. ; SO₄H₂ n/10 (héliantine) : 12 cc. 2 ; trouvé : 0 g. 131.

Certains amino-alcools, comme l'ont signalé GODCHOT et MOUSSERON (1), fournissent un complexe cuivrique ; seuls les amino-alcools ayant les groupements OH et NH₂ dans des positions voisines, donnent de tels complexes. Le méthyl-3 amino-1 méthylol-1 cyclopentane, fournit un complexe cuivrique fortement coloré en bleu, ne précipitant pas par la potasse, auquel on peut attribuer la formule suivante :



(1) GODCHOT et MOUSSERON, *Bull. Soc. Chim.*, 1933, 53, 25.

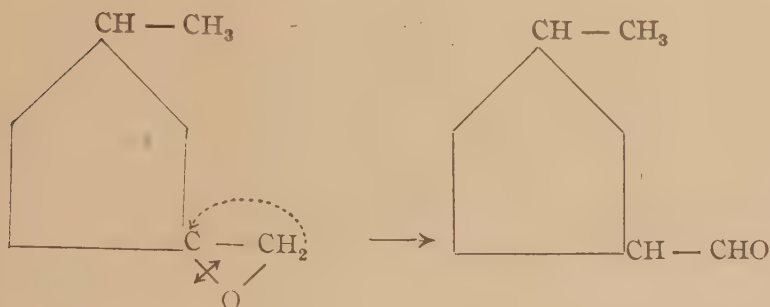
Pour établir la position de NH_2 dans l'amino-alcool, nous avons étudié la désamination par l'acide nitreux conduisant au méthyl-3 méthylal-1 cyclopentane.



Deux solutions renfermant des quantités équimoléculaires de méthyl-3 amino-1 méthylol-1 cyclopentane et d'acide tartrique sont mélangées ; ainsi se forme le tartrate acide en solution aqueuse. Cette solution est placée dans un mélange réfrigérant de glace et de sel. Lorsque la température atteint -10° , on verse un léger excès d'une solution de nitrite de sodium à 30 % également portée à -10° . Le tout est maintenu pendant deux heures dans le mélange réfrigérant en agitant de temps en temps, la quantité d'azote recueillie est sensiblement théorique. Le résidu obtenu après extraction et distillation de l'éther, présente une forte odeur d'aldéhyde. Celui-ci est chauffé une demi-heure au bain-marie en présence de semicarbazide libre préparé selon la méthode de BOUVEAULT et LOCQUIN, d'alcool et de quelques gouttes d'acide acétique. On laisse au repos douze heures. On essore le dépôt formé et on le dissout dans l'alcool méthylique. La semicarbazone ne tarde pas à cristalliser, son point de fusion est de 131° - 132° .

Nous avons essayé de préparer le méthyl-3 hydroxy-1 méthylol-1 cyclopentane, par chauffage du méthyl-3 (époxy-1-1₁ méthyl)-1 cyclopentane en tube scellé durant trois heures à 120° , en milieu chlorhydrique n/30. Le liquide provenant de

cette action est soumise à un entraînement à la vapeur d'eau ; le résidu est concentré puis extrait au chloroforme. Celui-ci distillé, ne laisse aucun résidu : il ne s'est donc pas formé au cours de la réaction le glycol attendu mais par transposition le méthyl-3 méthylal-1 cyclopentane ; en effet les produits d'entraînement à la vapeur d'eau sont extraits à l'éther. Le résidu éthéré se combine à la semicarbazide pour donner la semicarbazone du méthyl-3 méthylal-1 cyclopentane. Cette réaction s'interprète aisément de la manière suivante :

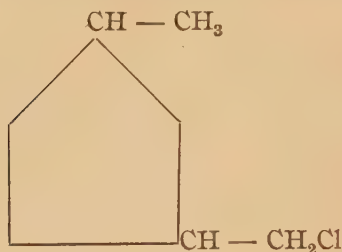


Une telle transposition a également lieu à la température d'ébullition sous pression normale, comme nous le verrons plus loin.

2°) *Action des halogénures de phosphore sur les méthyl-3 méthylol-1 cyclopentanes.*

Les dérivés halogénés : méthyl-3 chlorométhyl-1 cyclopentanes et méthyl-3 bromométhyl-1 cyclopentanes étaient inconnus jusqu'ici en série active.

Méthyl-3 chlorométhyl-1 cyclopentanes.



20 g. de méthyl-3 méthylol-1 cyclopentane $[\alpha]_{546} = -39^{\circ}03$ sont dissous dans 100 cc. de benzène anhydre et maintenu à -5° dans un mélange de glace et de sel. 30 g. de pentachlorure de phosphore pulvérisé, sont ajoutés par petites portions, l'addition de la totalité de pentachlorure de phosphore demande deux heures. Le produit est traité par l'eau, d'abord en refroidissant puis on chauffe sous réfrigérant à légère ébullition.

On décante la partie benzénique ; la couche aqueuse est extraite à l'éther ; le benzène et l'éther sont lavés avec une solution, de bicarbonate de sodium, à l'eau, puis séchés sur sulfate de sodium anhydre. Les solvants sont éliminés sous pression normale puis sous vide. Le résidu est distillé avec une colonne à spirale de 0 m. 80 de hauteur surmontée d'un rétrogradateur. Après rejet d'une fraction de tête, on recueille un produit : $Eb_{15} = 55^{\circ}$; $d_{25} = 0,9648$; $n_D^{25} = 1,4556$; $[\alpha]_{546} = -14^{\circ}51$; $[\alpha]_{579} = -12^{\circ}65$; R.M. trouvée : 37,26, (calculée : 37,19) correspondant à l'isomère A du méthyl-3 chlorométhyl-1 cyclopentane. En queue de distillation, on recueille des produits polychlorés en faible proportion : $Eb_{15} = 70^{\circ}$; $\alpha_{546} = +8^{\circ}27$; $\alpha_{579} = +7^{\circ}24$ ($l = 0,5$).

Suivant la même technique, nous avons préparé le dérivé chloré du méthyl-3 méthylol-1 cyclopentane $[\alpha]_{546} = -4^{\circ}32$. Après destruction de l'excès de pentachlorure de phosphore, élimination des solvants et distillation sous pression réduite, on obtient le méthyl-3 chlorométhyl-1 cyclopentane B présentant les caractères : $Eb_{15} = 56^{\circ}$; $d_{25} = 0,9642$; $n_D^{25} = 1,4586$;

$[\alpha]_{546} = -0^{\circ}10$; $[\alpha]_{579} = -0^{\circ}08$; R.M. trouvée : 37,53, (calculée : 37,19). Les deux isomères ont des constantes physiques très voisines, ils ne diffèrent que par leur activité optique.

Dosage du chlore (BAUBIGNY) trouvé : 0,098 g. (théorie : 0,100 g.)

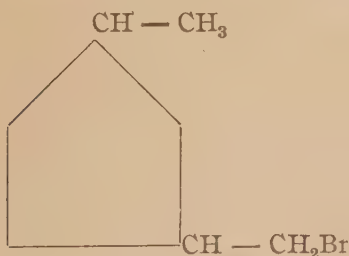
Le dosage du chlore a également été effectué selon la méthode de STEFANOW (1). A 0,100 g. de méthyl-3 chlorométhyl-1 cyclopentane A et B en solution dans l'alcool amylique bouillant, on ajoute peu à peu 0,400 g. de sodium. On passe en milieu nitrique et le chlorure est dosé suivant la technique de CHARPENTIER VOHLARD. Au cours de la réaction, l'arrachement du chlore n'a pas été total.

Isomère A trouvé : 0,083 g. (théorie : 0,100 g.).

Isomère B trouvé : 0,076 g. (théorie : 0,100 g.).

Conformément aux idées de PALFRAY et SOUTAG (2), la méthode de STÉPANOW donnant de bons résultats avec les dérivés bromés, est en défaut dans le cas de dérivés chlorés.

Méthyl-3 bromométhyl-1 cyclopentanes.



Les dérivés bromés ont été préparés par action du pentabromure de phosphore à froid, sur les méthyl-3 méthylol-1 cyclopentanes A et B en solution benzénique.

(1) STEPANOW, *Berichte*, 1907, 39, 40-56.

(2) PALFRAY et SOUTAG, *Bull. Soc. Chim.*, (4), 1930, 47, 118.

La technique est tout à fait analogue à celle employée au cours de la préparation des dérivés chlorés ; après les purifications et les extractions habituelles, on élimine les solvants sous faible pression. Le résidu est distillé avec une colonne à spirale de 20 cm. de hauteur ; les constantes sont les suivantes :

Isomère A : $Eb_{15} = 75^{\circ}$; $d_{25} = 1,262$; $n_D^{25} = 1,4822$; $[\alpha]_{546} = -27^{\circ}38$; $[\alpha]_{579} = -24^{\circ}18$; R.M. trouvée : 39,84, (calculée : 40,06).

Isomère B : $Eb_{15} = 77^{\circ}$; $d_{25} = 1,256$; $n_D^{25} = 1,4798$; $[\alpha]_{546} = -6^{\circ}49$; $[\alpha]_{579} = -5^{\circ}72$; R. M. trouvée : 40,21, (calculée : 40,06).

Ainsi ont été préparés sous leurs formes actives et parfaitement isolées les méthyl-3 méthylol-1 cyclopentanes A et B et leurs dérivés chlorés et bromés répondant à la même structure spatiale. Dans le groupe des composés A les molécules ne diffèrent uniquement que par les restes : — OH, — Cl, ou — Br, et il en est de même pour les corps de la série B. Aussi, nous a-t-il paru intéressant de rapprocher les propriétés optiques de ces corps dans le tableau suivant :

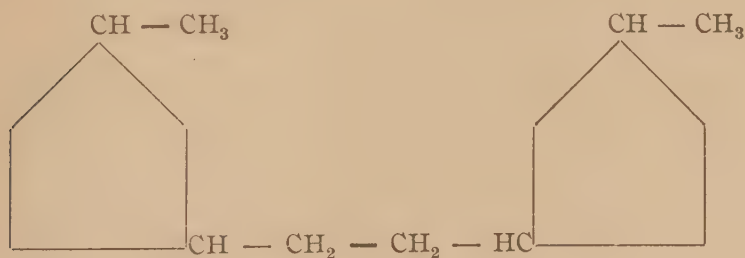
	A	$[\alpha]_{546}$	B
Méthyl-3 méthylol-1 cyclopentane	—	39°03	— 4°32
Méthyl-3 chlorométhyl-1 cyclopentane	—	14°51	— 0°10
Méthyl-3 bromométhyl-1 cyclopentane	—	27°38	— 6°49

On constate immédiatement un déplacement de l'activité optique vers la droite lorsqu'on passe d'un alcool à ses esters halohydriques et ce déplacement est plus important pour le chlore que pour le brome. De plus, on observe toujours pour chaque corps de la série A un pouvoir rotatoire largement supérieur à celui du composé correspondant dans la série B. Ces deux observations montrent donc nettement que l'activité de ces molécules tient, d'une part au reste monovalent fixé

sur le carbone juxta-nucléaire et, d'autre part, à la position cis et trans de ce carbone vis-à-vis du radical méthylé.

Il restait cependant encore à préciser la structure de ces corps et à homologuer les séries A et B avec les séries cis et trans. Il semblait que cette dernière étape fut facile à franchir puisque par l'intermédiaire d'une combinaison magnésienne, on sait que l'on peut généralement remplacer avec aisance un halogène par un atome d'hydrogène. La création d'un nouveau radical méthylé faisait alors apparaître une symétrie moléculaire dans le composé cis se traduisant par une perte totale de l'activité optique ; le composé trans conservant son asymétrie et ses propriétés rotatoires.

Le dérivé halogéné mis en milieu étheré au contact de magnésium donne lieu à une réaction entraînant l'ébullition de l'éther, mais après décomposition aqueuse et traitement habituel, on obtient un résidu ne renfermant pas les diméthyl cyclopentanes attendus, mais des substances plus fortement condensées qui paraissent être des bis (méthyl-3 cyclopentyl) éthanes, résultant du doublement de la molécule par élimination de l'halogène au contact du magnésium.

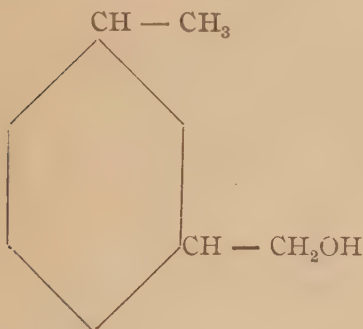


Dans le cas du méthyl-3 chlorométhyl-1 cyclopentane A ce composé a été obtenu en quantité suffisante pour que ses constantes puissent être déterminées : $E_{b_{760}} = 167^\circ - 168^\circ$; $d_{25} = 0,9093$; $n_D^{25} = 1,4543$.

CHAPITRE II

SÉRIE CYCLOHEXANIQUE

Méthyl-3 méthylol-1 cyclohexanes



Le mélange de ces deux alcools a été étudié en série active et en série racémique par plusieurs auteurs.

ZELINSKY (1) prépare le mélange en série active, il traite le chlorure du méthyl-3 hydroxy-1 cyclohexane issu de la pulégone par le magnésium puis par l'aldéhyde formique. Il est caractérisé par $E_{b_{12}} = 89^{\circ}-90^{\circ}$; $d_{14} = 0,907$; $\alpha_D = -2^{\circ}00$.

Par condensation du chlorure de méthyl-3 cyclohexyl magnésium avec le trioxyméthylène, ZELINSKY et GOUTTA (2) obtiennent le méthyl-3 méthylol-1 cyclohexane : $E_{b_{12}} = 90^{\circ}$;

(1) ZELINSKY, *Journ. Soc. Phys. Chim. R.*, 1905, 37, 632.

(2) ZELINSKY et GOUTTA, *Journ. Soc. Phys. Chim. R.*, 1906, 38, 1403.

$E_b = 193^{\circ}\text{--}195^{\circ}$; $d_{20} = 0,9055$; $n_D^{20} = 1,4600$; $\alpha_D = -40^{\circ}24$

SKITA (1) le prépare en série racémique par réduction de l'ester du méthyl-3 carboxy-1 cyclohexane. Les constantes sont les suivantes : $E_b = 198\text{--}199^{\circ}$; $d_{20} = 0,922$; $n_D^{20} = 1,4641$.

MOUSSERON, GRANGER et BOURREL (2) obtiennent les deux isomères en hydrogénant, selon la méthode de BOUVEAULT et BLANC, les deux esters méthyliques purs du méthyl-3 carboxy-1 cyclohexane.

De notre côté, nous avons obtenu les méthyl-3 méthylol-1 cyclohexanes par action de l'aldéhyde formique sur les deux chlorures de méthyl-3 cyclohexyl magnésium. Selon la technique habituelle, on a préparé à partir de 50 g. de méthyl-3 chloro-1 cyclohexane, obtenu par action du pentachlorure de phosphore à froid sur le méthyl-3 hydroxy-1 cyclohexane, et 10 g. de magnésium en milieu étheré anhydre, le chlorure de méthyl-3 cyclohexyl magnésium. Dans un ballon à trois tubulures muni d'un agitateur à soupape de mercure et d'un réfrigérant ascendant, on introduit une partie du magnésien. Enfin, par la troisième tubulure, plongeant légèrement dans le liquide, un large tube de verre, relié à un ballon à fond rond contenant 30 g. de trioxyméthylène desséché au préalable dans le vide en présence d'anhydride phosphorique. La réaction se fait en atmosphère d'azote sec. Le ballon contenant le trioxyméthylène est chauffé au bain d'huile à $180^{\circ}\text{--}200^{\circ}$, le formol est entraîné par le courant d'azote. On verse peu à peu la totalité du magnésien, l'opération dure une heure et demie.

On décompose par l'eau et l'acide sulfurique à 30 %; on entraîne à la vapeur d'eau, on recueille environ deux litres de distillat que l'on sature de chlorure de sodium afin de diminuer la solubilité de l'alcool. Après extraction à l'éther, le résidu est distillé sous pression normale à l'aide d'une colonne à spirale de 80 cm. de hauteur surmontée d'un rétrogradateur. En tête de distillation, on sépare une faible proportion de méthyl-3

(1) SKITA, *Ann. der Chem.*, 1923, 431, 29.

(2) MOUSSERON et GRANGER, *Bull. Soc. Chim.*, (5), 1939, 6, 608.
BOURREL, thèse Université (Pharmacie), Montpellier, 1938.

cyclohexane : $Eb_{760} = 101^0$; on recueille une fraction : $Eb_{760} = 121^0-153^0$ correspondant à un mélange de diméthyl cyclohexane et de diméthyl cyclohexène ; ensuite on isole un produit brut : $Eb_{760} = 173^0-192^0$; $\alpha_{546} = -2^006$ ($l = 0,5$), cette partie redistillée, fournit deux nouvelles fractions :

1	$Eb_{760} = 171^0$	$\alpha_{546} = -2^010$	($l = 0,5$)
2	$Eb_{760} = 173^0$	$\alpha_{546} = -2^020$	

Elles correspondent au méthyl-3 hydroxy-1 cyclohexane trans étudié par GODCHOT et CAUQUIL (1). La formation du méthyl-3 hydroxy-1 cyclohexane peut s'expliquer par une réaction de désoxydation : une partie du magnésien fixe l'aldéhyde formique, lorsqu'on ajoute une nouvelle quantité de chlorure de méthyl-3 cyclohexyl magnésium il y a fixation d'oxygène sur ce dernier au dépens de la première molécule. Cette réaction est tout à fait comparable à celles déjà étudiées par MOUSSERON et GRANGER (2).

Distillant à 193^0 , nous recueillons enfin le méthyl-3 méthylol-1 cyclohexane ; en queue de distillation, $Eb_{760} = 270^0$, passe un acétal formé par condensation d'une molécule de formol avec deux molécules d'alcool. Celui-ci est hydrolysé par ébullition avec un égal volume d'alcool éthylique en milieu chlorhydrique. On porte le tout cinq heures à l'ébullition dans un ballon surmonté d'un réfrigérant. Le méthyl-3 méthylol-1 cyclohexane libéré est extrait à l'éther et lavé au bicarbonate de sodium ; le résidu éthéré rectifié avec la même colonne, donne un produit : $Eb_{760} = 193^0$.

Malgré la différence importante existant entre leurs points d'ébullition, ce n'est qu'avec difficulté, après plusieurs distillations fractionnées effectuées à l'aide de haute colonne, qu'on est parvenu à séparer complètement le méthyl-3 hydroxy-1 cyclohexane du méthyl-3 méthylol-1 cyclohexane.

Par condensation du magnésium et de l'aldéhyde formique avec le méthyl-3 chloro-1 cyclohexane, préparé par action de

(1) GODCHOT et CAUQUIL, *C. R.*, 1934, 198, 663.

(2) MOUSSERON et GRANGER, *C. R.*, 1937, 204, 986.

l'acide chlorhydrique à l'ébullition sur le méthyl-3 hydroxy-1 cyclohexane, on obtient après entraînement à la vapeur d'eau et extractions à l'éther, comme dans le cas précédent, du méthyl-3 cyclohexane, un mélange de diméthyl cyclohexane et de diméthyl cyclohexène, un produit brut : $Eb_{760} = 171^{\circ}-190^{\circ}$; $\alpha_{546} = -2^{\circ}15$ ($l = 0,5$). Celui-ci est rectifié avec la colonne précédemment utilisée : on isole les fractions suivantes :

Fractions	Eb_{760}	α_{546} ($l = 0,5$)
1	171°	$-2^{\circ}28$
2	172°	$-2^{\circ}20$
3	173°	$-2^{\circ}13$
4	174°	$-1^{\circ}79$

Celles-ci correspondent au méthyl-3 hydroxy-1 cyclohexane. On sépare ensuite le méthyl-3 méthylol-1 cyclohexane et un acétal qui est hydrolysé.

Par l'intermédiaire des phtalates, nous avons isolé les deux isomères à partir du mélange des méthyl-3 méthylol-1 cyclohexanes obtenus soit par action du pentachlorure de phosphore, soit de l'acide chlorhydrique sur les méthyl-3 hydroxy-1 cyclohexanes. Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, on chauffe pendant douze heures au bain d'huile à 150° , 25 g. de méthyl-3 méthylol-1 cyclohexane et 33 g. d'anhydride phtalique. Après refroidissement, on reprend par l'éther, on élimine ainsi l'alcool qui n'a pas réagi. Le phtalate acide est extrait par addition de soude à 10 % jusqu'à réaction alcaline. Par une solution d'acide sulfurique à 20 %, on précipite le phtalate acide que l'on extrait au chloroforme, celui-ci dissolvant peu l'anhydride phtalique ; on filtre, on chasse le chloroforme sous le vide. Le résidu cristallise par addition d'alcool éthylique absolu, le phtalate acide brut est soumis à une série de cristallisations fractionnées dans l'alcool.

Le méthyl-3 méthylol-1 cyclohexane (acide chlorhydrique) donne un phtalate de tête : $[\alpha]_{546} = -7^{\circ}60$. Quant au méthyl-3 méthylol-1 cyclohexane (pentachlorure de phosphore) il donne après de très nombreuses cristallisations fractionnées un dépôt,

correspondant à l'isomère A: $[\alpha]_{546} = -8^{\circ}10$; le deuxième isomère, $[\alpha]_{546} = -6^{\circ}10$ a été obtenu avec difficulté et en faible quantité par cristallisations des fractions de queue des deux phthalates (acide chlorhydrique et pentachlorure) après élimination de l'alcool n'ayant pas réagi.

L'analogie de formule plane de ces esters phthaliques stéréoisomères associée à leur différente constitution spatiale, nous ont amené à examiner comparativement la cinétique de leur saponification par la soude. On dissout 1/200 de molécule de phthalate dans 100 cc. de soude n/10 placés au bain-marie, une heure à 80°. La solution est alors répartie en ampoules de 10 cc. Celles-ci sont scellées puis maintenues à 80°. On fait une série de dosages à divers intervalles de temps sur le contenu d'une ampoule, titrant ainsi la soude libérée par une solution n/20 d'acide chlorhydrique en présence de phénolphthaléine. La constante de vitesse de saponification K est donnée par la formule :

$$K = \frac{1}{\theta} \times \frac{x}{(a-x)}$$

dans laquelle θ est le temps exprimé en minute,
 a la concentration moléculaire du phthalate mis
 en réaction,
 x la concentration moléculaire du corps n'ayant
 pas réagi.

Notons que a est proportionnel à V_0 : nombre de cc. nécessaires pour titrer 10 cc. de solution au temps 0 ; x est proportionnel à $V_0 - V$, V étant le nombre de cc. d'acide chlorhydrique n/20 nécessaire pour titrer 10 cc. de solution au temps θ . La formule peut s'écrire :

$$K = \frac{1}{\theta} \times \frac{V_0 - V}{V}$$

Les résultats obtenus sont les suivants :

Isomère A : $[\alpha]_{546} = -8^{\circ}10$

θ	Vo	V	K
—	—	—	—
40	10	7	0,0107
80	10	5,12	0,0118
153	10	3,55	0,0118
253	10	2,48	0,0118
373	10	1,80	0,0119

Isomère B : $[\alpha]_{546} = -6^{\circ}10$

θ	Vo	V	K
—	—	—	—
40	9,95	7,10	0,0100
80	9,95	5,15	0,0116
153	9,95	3,55	0,0117
265	9,95	2,40	0,0116
395	9,95	1,75	0,0117

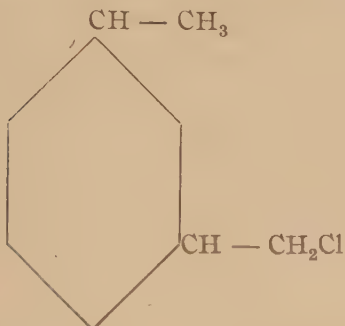
VAVON (1) dans une étude très complète sur la saponification des esters (phtalates, succinates) des méthyl, propyl, butyl cyclohexanols a conclu à une constante de saponification plus élevée dans le cas des isomères trans que pour les isomères cis. Notons que les constantes de saponification par la soude sont ici extrêmement voisines pour les deux isomères. Il semble que l'encombrement stérique dû au radical méthyl vis-à-vis de la fonction alcool placée dans un même plan n'intervienne pas. Cela peut-être expliqué par l'éloignement de la fonction alcool par rapport au cycle.

L'isomère A du méthyl-3 méthylol-1 cyclohexane régénéré de son phtalnte $[\alpha]_{546} = -8^{\circ}10$ après saponification par la soude à 15 % pendant deux heures au bain-marie et extraction à l'éther, présente après distillation du solvant une déviation : $[\alpha]_{546} = -5^{\circ}56$; $[\alpha]_{579} = -4^{\circ}91$. L'isomère B : $[\alpha]_{546} = -6^{\circ}10$ obtenu en trop faible quantité n'a pas été saponifié.

(1) VAVON, *Bull. Soc. Chim.*, (4), 1931, 49, 1000.

La séparation, partielle des deux méthyl-3 méthylol-1 cyclohexanes par distillations fractionnées, purification par passage au phthalate, donnerait de meilleurs rendements.

Méthyl-1 chlorométhyl-1 cyclohexanes



Le méthyl-3 chlorométhyl-1 cyclohexane a été obtenu par action du pentachlorure de phosphore à froid sur une solution benzénique de méthyl-3 méthylol-1 cyclohexane suivant la technique déjà décrite. Après addition de la totalité de pentachlorure, on élimine l'excès par chauffage de la solution benzénique en présence d'eau ; la partie aqueuse est extraite à l'éther ; les solvants sont éliminés ; le résidu est enfin distillé à l'aide d'une colonne à spirale de 1 m. 40 de hauteur, surmontée d'un rétrogradateur. Après distillation d'une première fraction, on recueille un produit caractérisé par : $E_{b_{15}} = 72^{\circ}$; $d_{25} = 0,9595$; $n_D^{25} = 1,4515$; $[\alpha]_{546} = -5^{\circ}00$; $[\alpha]_{579} = -4^{\circ}46$; R.M. trouvée : 41,87, (calculée : 41,80). Celui-ci correspond au méthyl-3 chlorométhyl-1 cyclohexane. Le résidu de la distillation est constitué par des produits polychlorés.

Le dosage du chlore a été effectué par la méthode de STEPANOW (1) :

trouvé : 0,098 g.

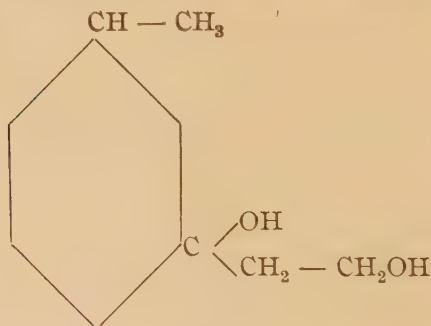
théorie : 0,100 g.

(1) STEPANOW, *Berichte*, 1907, 39, 4056.

Par la méthode de SABETAY et BLEGER (1), 0,100 g. de méthyl-3 chlorométhyl-1 cyclohexane, sont introduit dans un erlen-meyer muni d'un réfrigérant à reflux, on ajoute 40 cc. d'alcool benzylique et 10 g. de potasse pure ; on chauffe à faible ébullition sur un bain de sable 30 à 60 minutes, on ajoute par le réfrigérant 50 cc. d'eau et l'on chauffe jusqu'à ce que tout le dépôt solide soit entré en solution. On verse successivement : 30 cc. d'alcool à 95°, 30 cc. d'acide nitrique pur et 20 cc. de nitrate d'argent n/10. On termine suivant la technique de CHARPENTIER-VOHLARD. Un dosage témoin est également effectué sur une même quantité d'alcool benzylique, celui-ci contenant des traces de dérivés halogénés. Les résultats obtenus concordent avec la formule attribuée à ce corps :

trouvé : 0,099 g. théorie : 0,100 g.

Méthyl-3 hydroxy-1 (éthylol-1₂)-1 cyclohexane



L'hydrogénation par la méthode de BOUVEAULT et BLANC de l'ester éthylique du méthyl-3 hydroxy-1 éthyloïque-1 cyclohexane, déjà étudié, conduit au méthyl-3 hydroxy-1 (éthylol-1₂)-1 cyclohexane.

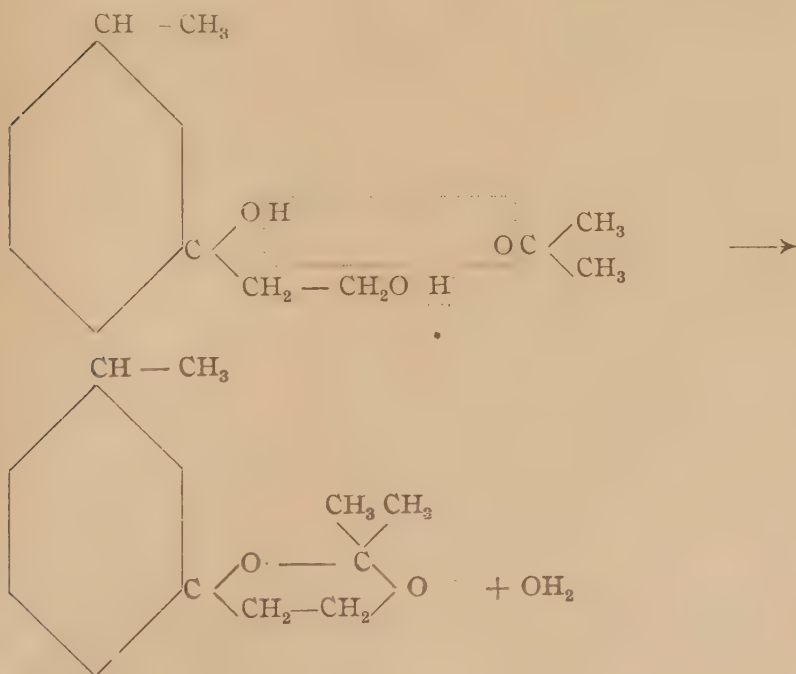
18 g. de sodium sont ajoutés par petites portions dans une solution de 15 g. d'ester ($\alpha_{546} = -2^{\circ}40$, $l = 0,5$) dans 150 g. d'alcool éthylique absolu. On traite alors par l'eau, puis on neutralise par l'acide sulfurique à 30 %. Le précipité de sulfate

(1) SABETAY et BLEGER, *Bull. Soc. Chim.*, (4), 1930, 47, 114.

de soude formé est lavé à l'alcool et à l'éther ; ces solvants sont chassés par distillation avec une colonne à spirale de 1 m. 20 de hauteur en prenant des précautions car le produit est facilement entraînable. Le résidu est enfin extrait en milieu alcalin.

Ainsi traité, l'ester éthylique du méthyl-3 hydroxy-1 éthyloïque-1 cyclohexane donne un produit qui, distillé, fournit le méthyl-3 hydroxy-1 (éthylol-1₂)-1 cyclohexane caractérisé $d_{25} = 0,9928$; $n_D^{25} = 1,4783$; $[\alpha]_{546} = -3^{\circ}63$; $[\alpha]_{579} = -3^{\circ}37$. $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,07$; $[M]_{546} = -5^{\circ}83$; R. M. trouvée : 45,07, (calculée : 44,70).

Le méthyl-3 hydroxy-1 (éthylol-1₂)-1 cyclohexane s'unit à l'acétone selon les idées de BOESCKEN (1) en donnant un cycle comprenant six chaîons.



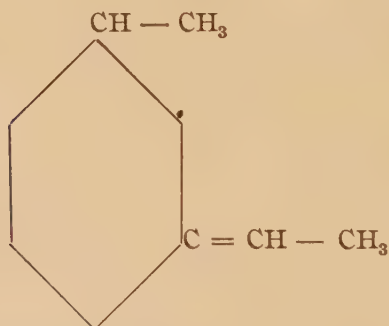
(1) BOESCKEN, *Bull. Soc. Chim.*, (4), 1933, 53, 1332.

5 g. d'alcool sont dissous dans 10 cc. d'acétone. Le tout est placé dans un petit ballon dans lequel on fait arriver un courant de gaz chlorhydrique. On abandonne 24 heures, puis on neutralise la solution par de l'ammoniaque ; l'acétone en excès est distillée après séparation du chlorure d'ammonium. La combinaison acétonique est entraînée à la vapeur d'eau ; le rendement est inférieur à la combinaison correspondant aux cycles à cinq chaînons dérivant des cycloanes diols-1-2.

DÉRIVÉS DU MÉTHYL-3 HYDROXY-1 (MÉTHYL-1₁ ÉTHYLOIQUE)-1 CYCLOHEXANE.

Les acide-alcools déshydratés et décarboxylés conduisent à des carbures possédant une double liaison juxta-nucléaire. Nous verrons successivement le méthyl-3 éthylidène-1 cyclohexane, et le méthyl-3 (époxy-1-1₁ éthyl)-1 cyclohexane dérivant du carbure précédent par fixation d'un oxygène sur la double liaison.

Méthyl-3 éthylidène-1 cyclohexane



HAWORTH, PERKIN et WALLACH (1), par condensation de la méthyl-3 cyclohexanone avec le zinc et l' α -bromopropionate d'éthyle, obtiennent le méthyl-3 hydroxy-1 (méthyl-1₁ éthy-

(1) HAWORTH, PERKIN et WALLACH, *Ann. Chim.*, 1911, 379, 131-152.

loïque)-1 cyclohexane Cet acide, par déshydratation et décarboxylation fournit le méthyl-3 éthylidène-1 cyclohexane caractérisé par : $E_b = 152^0$; $d_{19} = 0,8135$; $n_D = 1,4590$; $[\alpha]_D = -50^0$

Nous avons préparé le méthyl-3 éthylidène 1 cyclohexane comme son homologue inférieur (1) en déshydratant et décarboxylant par chauffage dans un ballon surmonté d'une colonne à spirale de 30 cm. de hauteur, de petites quantités de méthyl-3 hydroxy-1 (méthyl-1-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexane obtenu comme nous l'avons indiqué par action de l' α -bromopropionate d'éthyle sur la méthyl-3 cyclohexanone en présence de zinc et de benzène anhydre..

Vers 150^0 distille un mélange de méthyl-3 éthylidène-1 cyclohexane et d'eau ; le carbure est purifié par plusieurs fractionnements sur sodium avec une grande colonne à spirale de 3 mètres de hauteur surmontée d'un rétrogradateur. On parvient à établir le tableau de distillation suivant :

Fractions	$E_{b_{760}}$	$\alpha_{548} (l = 0,5)$
1	150^0	— 21^017
2	151^0	— 23^030
3	152^0	— 23^080
4	»	— 24^002
5	»	— 24^006
6	»	— 24^006
7	»	— 24^008
8	»	— 24^008
9	»	— 24^010
10	»	— 23^096

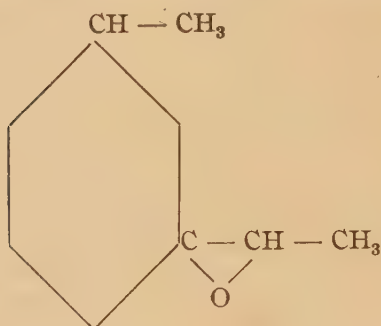
Les trois premières fractions redistillées avec la même colonne, en ont fourni deux nouvelles : $\alpha_{548} = -24^006$.

Cette opération montre qu'il se forme presque uniquement le carbure attendu comme dans le cas du méthyl-3 méthène-1 cyclohexane.

(1) MOUSSERON et GRANGER, *Bull. Soc. Chim.*, (5), 1938, 5, 1620.

Le méthyl-3 éthylidène-1 cyclohexane possède les caractères $Eb_{760} = 152^0$; $d_{25} = 0,820$; $n_D^{25} = 1,4572$; $[\alpha]_{546} = -58^068$; $[\alpha]_{579} = -51^017$; R.M. trouvée : 41,1, (calculée : 41,1). Ces constantes sont voisines de celles indiquées par les auteurs.

Méthyl-3 (époxy-1-1₁ éthyl)-1 cyclohexane



Cet époxyde dérive du méthyl-3 éthylidène-1 cyclohexane $[\alpha]_{546} = -58^068$, par fixation d'un atome d'oxygène sur la double liaison, sous l'action de l'acide perbenzoïque suivant la technique employée pour la préparation du méthyl-3 (époxy-1-1₁ méthyl)-1 cyclopentane déjà étudié.

La solution chloroformique de carbure est additionnée à une quantité déterminée de solution d'acide perbenzoïque de titre connu. Le mélange est maintenu pendant quelques heures dans la glace et le sel. On épuise la liqueur chloroformique par une solution de soude. Le résidu après distillation du solvant est fractionné avec une petite colonne à spirale de 30 cm. de hauteur.

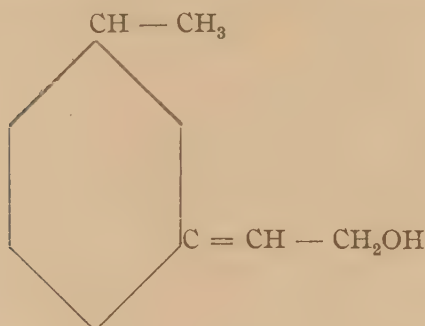
Le méthyl-3 (époxy-1-1₁ éthyl)-1 cyclohexane a également été préparé par action de la potasse sur la chlorhydrine provenant de la fixation de l'acide hypochloreux sur le méthyl-3 éthylidène-1 cyclohexane. Dans un erlen-meyer, on agite vivement 200 cc. de chlorurée, 12 cc. d'acide acétique et 12 g. de méthyl-3 éthylidène-1 cyclohexane. On extrait à plusieurs reprises à l'éther, celui-ci est lavé à l'eau, puis avec une solution de bicarbonate de sodium. Le résidu éthéré est rectifié sous

pression réduite La chlorhydrine présente les caractères suivants : $E_{b_{20}} = 112^{\circ}$; $d_{25} = 1,0530$; $n_D^{25} = 1,4803$; $[\alpha]_{546} = + 4^{\circ}14$; $[\alpha]_{579} = + 3^{\circ}70$; R. M. trouvée : 47,76, (calculée : 47,87).

La chlorhydrine en solution étherée est maintenue au contact de potasse pulvérisée. Après 24 heures, on traite par l'eau, la couche étherée, séparée par décantation est lavée à l'eau bicarbonatée puis séchée. Après élimination de l'éther, l'époxyde est rectifié avec une colonne à spirale de 30 cm. de hauteur : $E_{b_{760}} = 175^{\circ}$; $d_{25} = 0,903$; $n_D^{25} = 1,4505$; $[\alpha]_{546} = - 23^{\circ}65$; $[\alpha]_{579} = - 20^{\circ}82$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,136$; R. M. trouvée : 41,62, (calculée : 41,00).

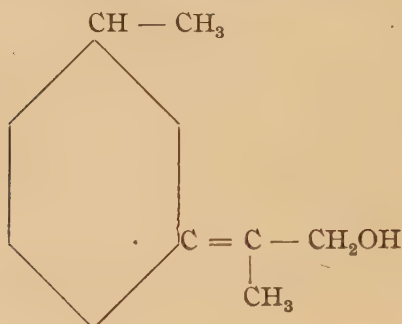
Le composé ainsi obtenu correspond au mélange des deux stéréo-isomères comme dans le cas du méthyl-3 (époxy-1-1₁ méthyl)-1 cyclopentane.

Méthyl-3 (éthylidénol-1₂)-1 cyclohexane



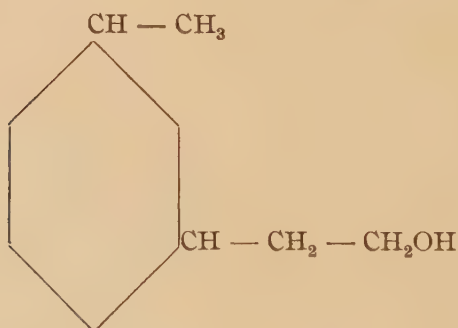
Cet alcool est obtenu par hydrogénation d'une solution d'ester éthylique du méthyl-3 éthylidénoïque-1 cyclohexane $[\alpha]_{546} = - 69^{\circ}95$ dans l'alcool éthylique absolu au moyen du sodium. Après élimination des solvants et rectification, on isole l'alcool à double liaison juxta-nucléaire. Ses caractères sont : $E_{b_{30}} = 112^{\circ}$; $d_{25} = 0,927$; $n_D^{25} = 1,4750$; $[\alpha]_{546} = + 78^{\circ}60$; $[\alpha]_{579} = + 68^{\circ}80$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,141$; R. M. trouvée : 42,40, (calculée : 42,60).

Méthyl-3 (méthyl-1₁ éthyldénol-1₂)-1 cyclohexane



Ce composé a été préparé, comme les alcools précédents, par hydrogénation à l'aide de l'alcool éthylique absolu et du sodium de l'ester éthylique du méthyl-3 (méthyl-1₁ éthyldénoïque)-1 cyclohexane $[\alpha]_{546} = -12^{\circ}77$. Après rejet d'une petite fraction de tête, on recueille le cœur de distillation passant à point fixe et correspondant au méthyl-3 (méthyl-1₁ éthyldénol)-1 cyclohexane : $E_{b_{30}} = 117^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = -13^{\circ}50$; $[\alpha]_{579} = -11^{\circ}85$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,139$.

Méthyl-3 (éthylol-1₂)-1 cyclohexane

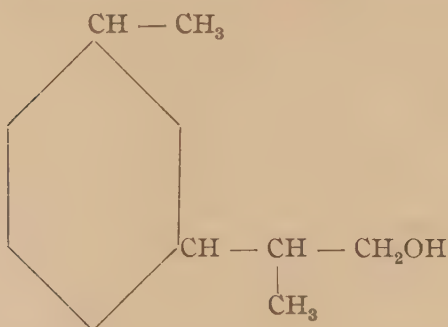


L'hydrogénation par le sodium en milieu alcoolique de l'ester éthylique du méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexane $[\alpha]_{546} =$

— 4096, déjà étudié, conduit au méthyl-3 (éthylol-1₂)-1 cyclohexane : $E_{b30} = 113^0$; $d_{25} = 0,9437$; $n_D^{25} = 1,4701$; $[\alpha]_{546} = -7^059$; $[\alpha]_{579} = -6^065$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,141$; R. M. trouvé : 42,30, (calculée : 43,00).

Nous avons hydrogéné des fractions de tête provenant de la distillation de l'ester éthylique du méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexane. L'alcool obtenu étant moins pur que le précédent, nous avons essayé de l'isoler à l'état pur par cristallisation. fractionnée de son phthalate acide. L'alcool est chauffé au bain, d'huile à 120° pendant trois heures avec de l'anhydride phthalique. Après plusieurs cristallisations dans l'alcool absolu, le méthyl-3 (éthylol-1₂)-1 cyclohexane régénéré de son phthalate, présente les mêmes caractères de pureté que l'alcool obtenu par hydrogénéation de l'ester pur.

Méthyl-3 (méthyl-1₁ éthylol-1₂)-1 cyclohexane



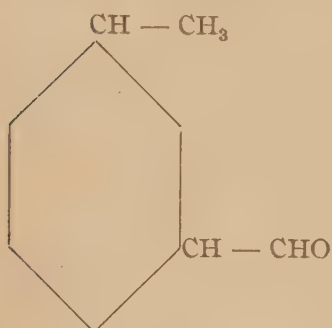
Le méthyl-3 (méthyl-1₁ éthylol-1₂)-1 cyclohexane est obtenu, comme les alcools précédents, par hydrogénéation de l'ester éthylique du méthyl-3 (méthyl-1₁ éthyloïque)-1 cyclohexane $[\alpha]_{546} = -2^054$. La fraction de cœur passant à point fixe présente les caractères suivants : $E_{b30} = 128^0$; $d_{25} = 0,9550$; $n_D^{25} = 1,4669$; $[\alpha]_{546} = -2^035$; $[\alpha]_{579} = -2^012$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,106$.

TROISIÈME PARTIE

Aldéhydes Cyclaniques

Les aldéhydes cyclaniques sous formes actives ou racémiques sont encore peu connus. Aussi dans cette dernière partie de notre travail, nous avons étudié quelques aldéhydes en série active, en particulier les méthyl-3 méthylal-1 cyclohexanes dont les deux isomères ont été isolés, les méthyl-3 éthylal-1 cyclohexane et méthyl-3 (méthyl-1₁ éthylal)-1 cyclohexane.

Méthyl-3 méthylal-1 cyclohexanes



SKITA (1) oxyde le méthyl-3 méthylol-1 cyclohexane par le bichromate de potassium en milieu acétique ; il obtient ainsi le méthyl-3 méthylal-1 cyclohexane racémique : $E_{34} = 75^\circ$; (semicarbazone $F = 157^\circ 5$).

Nous avons aussi constaté que les aldéhydes méthyl-3 cyclohexaniques actives, ne peuvent résulter de l'oxydation chromique des alcools correspondants, une telle oxydation entraînant une faible racémisation des produits ; les méthyl-3 méthylal-1 cyclohexanes actives ont été préparés selon la technique de BODROUX (2) par action de l'orthoformiate d'éthyle sur le magnésien des dérivés chlorés provenant de l'action de l'acide chlorhydrique à l'ébullition ou du pentachlorure de phosphore à froid sur le méthyl-3 hydroxy-1 cyclohexane trans.

(1) SKITA, *Ann. Chim.*, 1923, 431, 1-30.

(2) BODROUX, *C. R.*, 1904, 138, 92 et 700.

Par le procédé habituel, on prépare le chlorure de méthyl-3 cyclohexyl magnésium à partir de 110 g. de méthyl-3 chloro-1 cyclohexane A et de 22 g. de magnésium. On ajoute 200 cc. de toluène anhydre, l'éther est éliminé au bain-marie. Dans la solution toluénique maintenue à l'ébullition, on ajoute 110 g. d'orthoformiate d'éthyle par petites fractions ; au début la réaction est nulle, la masse s'épaissit et blanchit et l'addition d'une faible quantité d'orthoformiate d'éthyle est marquée par une réaction plus vive. Le tout est maintenu à légère ébullition pendant une heure. Après refroidissement on décompose par de l'eau glacée et de l'acide chlorhydrique à 30 %. Le toluène décanté est lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium anhydre. La partie aqueuse est extraite à deux ou trois reprises à l'éther ; le résidu éthéré est réuni au toluène renfermant partiellement l'aldéhyde sous forme d'acétal éthylique. Pour détruire cet acétal, on élimine le toluène et on chauffe le résidu pendant une heure avec de l'acide sulfurique à 25 % en milieu alcoolique, dans un ballon surmonté d'un réfrigérant.

L'aldéhyde formé est isolé à l'état de combinaison bisulfitique que l'on décompose par la soude. Par entraînement à la vapeur d'eau et extraction à l'éther, on isole les méthyl-3 méthylal-1 cyclohexanes que l'on purifie en préparant les semicarbazones. Après cristallisations répétées dans l'alcool méthylique, les deux aldéhydes stéréo-isomères sont régénérés de leur semicarbazone.

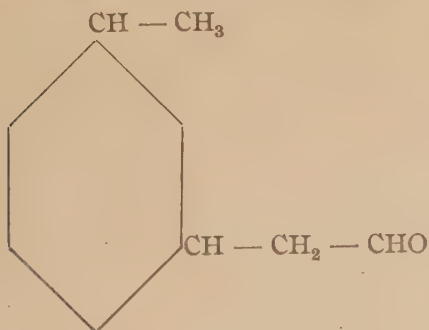
Isomère A : (dérivant du dérivé chloré obtenu par l'acide chlorhydrique). Eb = 176° ; $d_{25} = 0,9045$; $n_D^{25} = 1,4530$; $[\alpha]_{546} = -8^{\circ}62$; $[\alpha]_{579} = -7^{\circ}45$; $[\alpha]_{546}/[\alpha]_{579} = 1,204$; R. M. trouvée : 37,53. (calculée : 36,95) ; semicarbazone F = 133°-134° ; $[\alpha]_{546} = -12^{\circ}00$.

Isomère B : (dérivant du dérivé chloré obtenu par le pentachlorure de phosphore). Eb = 178° ; $d_{25} = 0,9021$; $n_D^{25} = 1,4465$; $[\alpha]_{546} = +4^{\circ}16$; $[\alpha]_{579} = +3^{\circ}45$; R. M. trouvée : 37,28. (calculée : 36,95) ; semicarbazone F = 155°-156° ; $[\alpha]_{546} = -16^{\circ}20$; celle-ci est plus soluble dans l'alcool éthylique que la précédente.

La semicarbazone fondant à 156° , rappelle celle déjà obtenue par TCHITCHIBABINE (1) et par WALLACH (2). Remarquons que MOUSSERON, GRANGER et JANSSENS (3) ont également signalé que l'isomérisation avec transposition du méthyl-3 (époxy-1-1₁ méthyl)-1 cyclohexane par distillation sous pression atmosphérique, conduit au méthyl-3 méthylal-1 cyclohexanes stéréoisomères séparés par cristallisation fractionnée des semicarbazones, l'isomère B prédominant dans cette réaction.

Par une réaction analogue nous avons préparé le méthyl-3 méthylal-1 cyclopentane par chauffage à sa température d'ébullition dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, du méthyl-3 (époxy-1-1₁ méthyl)-1 cyclopentane. Par cristallisation fractionnée des semicarbazones dans l'alcool méthylique, on isole presque exclusivement l'un des isomères : semicarbazone F = 131° - 132° . Notons que le méthyl-3 méthylal-1 cyclopentane a déjà été étudié en série active par GRANGER (4) et racémique par VALETTE (5). Ceux-ci par désamination nitreuse des méthyl-4 hydroxy-1 amino-2 cyclohexane actif et méthyl-4 hydroxy-1 amino-2 cyclohexane racémique, les obtiennent par une régression de cycle déjà étudiée par GODCHOT et MOUSSERON (6).

Méthyl-3 éthylal-1 cyclohexanes



-
- (1) TCHITCHIBABINE, *Berichte*, 37, 850.
(2) WALLACH, *Ann.*, 1906, 347, 343.
(3) MOUSSERON, GRANGER et JANSSENS, *Bull. Soc. Chim.*, (5), 1939, 6, 1286.
(4) GRANGER, thèse Sciences, Montpellier, 1936.
(5) VALETTE, thèse Université (Pharmacie), Montpellier, 1937.
(6) GODCHOT et MOUSSERON, *C. R.*, 1934, 198, 2000.

Les méthyl-3 éthylal-1 cyclohexanes ont été obtenus par fixation de l'orthoformiate d'éthyle sur le dérivé chloré provenant de l'action du pentachlorure de phosphore sur le méthyl-3 méthylol-1 cyclohexane selon le procédé déjà indiqué.

A 5 g. de magnésium et 100 cc. d'éther anhydre, on ajoute peu à peu 30 g. de méthyl-3 chlorométhyl-1 cyclohexane. L'attaque du magnésium se fait très lentement, elle est favorisée par une agitation constante et un chauffage modéré pendant plusieurs heures. On ajoute 60 cc. de toluène anhydre puis l'éther est éliminé au bain-marie ; on verse à l'ébullition 30 g. d'orthoformiate d'éthyle. Après décomposition par l'acide chlorhydrique, extraction de la partie aqueuse à l'éther et distillation du toluène, l'acétal est détruit par ébullition en milieu sulfurique. L'aldéhyde est isolé à l'état de combinaison bisulfite, décomposé ensuite par la soude. Après entraînement à la vapeur d'eau et extraction à l'éther, le résidu éthéré correspondant au mélange des méthyl-3 éthylal-1 cyclohexanes est purifié par passage à l'état de semicarbazone.

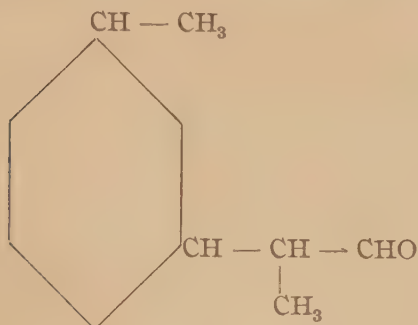
Isomère A : $Eb_{760} = 186^{\circ}$; $d_{25} = 0,926$; $n_D^{25} = 1,049$; $[\alpha]_{546} = -5^{\circ}80$; semicarbazone $F = 131^{\circ}$.

Isomère B : $Eb_{760} = 184$; $d_{25} = 0,923$; $n_D^{25} = 1,044$; $[\alpha]_{546} = -8^{\circ}10$; semicarbazone $F = 146^{\circ}$.

Le méthyl-3 éthylal-1 cyclohexane a également été préparé par oxydation du méthyl-3 (éthylol-1₂)-1 cyclohexane déjà décrit. Pour cela, l'alcool pur est traité par le mélange oxydant : bichromate de potassium : 8 g. acide sulfurique 5 g., acide acétique 20 cc., eau 50 cc. Le mélange oxydant est ajouté par toutes petites fractions et en agitant très vivement. Le tout est maintenu pendant une demi-heure à 20° environ. Le milieu est faiblement alcalinisé par une solution de soude. L'aldéhyde formée est entraîné à la vapeur d'eau ; on décante la partie surnageante, par centrifugation on élimine toute trace d'eau, après distillation, le méthyl-3 éthylal-1 cyclohexane est caractérisé par : $d_{25} = 0,927$; $[\alpha]_{546} = -5^{\circ}90$; $[\alpha]_{579} = -5^{\circ}20$; $[\alpha]_{546} [\alpha]_{579} = 1,136$; semicarbazone $F = 131^{\circ}-132^{\circ}$; $[\alpha]_{579} =$

— 10°22 ($p = 0,370$ g. ; $v = 12$ cc. éthanol ; $l = 2$; $\alpha_{579} = -0^{\circ}63$). L'aldéhyde ainsi obtenu correspond à l'isomère A. non racémisé.

Méthyl-3 (méthyl-1₁ éthylal)-1 cyclohexane



Suivant la technique déjà décrite, nous avons obtenu le méthyl-3 (méthyl-1₁ éthylal)-1 cyclohexane, par oxydation du méthyl-3 méthyl-1₁ éthylol-1₂-1 cyclohexane au moyen du bichromate de potassium en milieu acéto-sulfurique pendant 30 minutes à 40°. On constate une oxydation moins intense que dans la préparation du méthyl-3 éthylal-1 cyclohexane.

Après avoir alcalinisé par la soude et entraîné l'aldéhyde formé à la vapeur d'eau, le produit brut est centrifugé puis distillé : $Eb_{760} = 192^{\circ}$; $d_{25} = 0,915$; $[\alpha]_{546} = -1^{\circ}37$; $[\alpha]_{579} = -1^{\circ}15$.

L'examen de l'activité optique de ces divers aldéhydes nous montre une faible variation pour les méthyl-3 méthylal-1 cyclohexane et méthyl-3 éthylal-1 cyclohexanes. La fixation d'un groupement CH_3 sur la chaîne latérale, entraîne un déplacement de cette activité optique vers la droite.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Dans le travail que nous venons d'exposer, nous nous étions proposée d'étudier quelques isomères alicycliques actifs. La première partie traite de divers acides cyclohexaniques et cyclohexéniques et de leurs esters. La deuxième partie concerne quelques alcools à fonction extranucléaire et de leurs dérivés : carbures, époxydes, chlorhydriines, dérivés halogénés. Enfin, la troisième partie traite des aldéhydes : méthyl-3 méthylal-1 cyclohexanes, méthyl-3 éthylal-1 cyclohexanes et méthyl-3 (méthyl-1,1 éthylal)-1 cyclohexane. De cette étude, nous avons pu tirer les observations suivantes.

Les acides ont été préparés selon la technique de REFORMATSKY. La déshydratation par le sulfate acide de potassium entraîne la formation presque exclusive du composé à double liaison intranucléaire. L'anhydride acétique donne au contraire un mélange des isomères à double liaison intranucléaire et juxtanucléaire avec prédominance de ce dernier. Malgré tous les soins apportés aux distillations, effectuées avec de hautes colonnes surmontées d'un rétrogradateur, il nous a été quelquefois impossible d'isoler les deux isomères des acides étudiés, un seul a été séparé à l'état de grande pureté.

L'étude comparative de l'activité optique de ces acides et esters cyclohexéniques et cyclohexaniques nous a permis de

constater que l'apparition d'une double liaison sur le noyau entraîne une forte augmentation de l'activité optique. L'allongement de la chaîne placée en 1 par rapport au méthyl-3, provoque une exaltation, puis une diminution du pouvoir rotatoire. Dans une série homologue, soient par exemple les esters méthylique, éthylique, n. propylique et n. butylique du méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexane, le pouvoir rotatoire moléculaire, tend vers une limite. La présence d'un groupement méthyl sur la chaîne latérale est accompagnée d'une diminution du pouvoir rotatoire ; ceci est constaté non seulement pour les acides et les esters, mais aussi pour les alcools et les aldéhydes étudiés.

Les méthyl-3 méthylol-1 cyclopentanes présentent des activités optiques très différentes comme d'ailleurs les autres isomères de cette série (acides, esters, dérivés bromométhylés et chlorométhylés). On constate une augmentation du pouvoir rotatoire lorsqu'on passe de l'alcool à ses esters halohydriques et cette augmentation est plus importante pour le chlore que pour le brome.

La déshydratation sulfurique des méthyl-3 méthylol-1 cyclopentanes conduit presque exclusivement au méthyl-3 méthène-1 cyclopentane. Par hydrogénation catalytique, on obtient les diméthyl-1-3 cyclopentanes ; l'apparition d'un nouveau radical méthylé entraîne une symétrie moléculaire dans le composé cis se traduisant par une perte totale de l'activité optique, le composé trans gardant son asymétrie, conserve ses propriétés optiques.

Par action de l'aldéhyde formique sur les chlorures de méthyl-3 cyclohexyl magnésium, on obtient les méthyl-3 méthylol-1 cyclohexanes, mais à côté d'une forte proportion de méthyl-3 hydroxy-1 cyclohexane. Les méthyl-3 méthylol-1 cyclohexanes ont des activités optiques très voisines.

L'étude du méthyl-3 éthylol-1 cyclohexane montre que l'introduction d'un nouvel atome de carbone entre le cycle et le groupement hydroxyle, détermine une faible déviation vers la gauche. Au contraire, la création d'une double liaison

juxta-nucléaire provoque un retour vers la droite considérable pour le méthyl-3 (éthylidénol-1₂)-1 cyclohexane, beaucoup plus faible pour le méthyl-3 (méthyl-1₁ éthylidénol)-1 cyclohexane.

Les aldéhydes étudiés sont préparés suivant la technique de BODROUX, l'oxydation chromique en milieu acéto-sulfurique entraînant une racémisation partielle des produits. Les méthyl-3 méthylal-1 cyclohexanes et méthyl-3 éthylal-1 cyclohexanes ont des activités optiques assez différentes. L'apparition d'un groupement méthyl sur la chaîne latérale est accompagnée d'un déplacement de l'activité optique vers la droite.

Composés étudiés

	E _b (1)	d ₄ ²⁵	n _D ²⁵	[α] _D ²⁵	[α] _D ⁵⁷⁹	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}}$
Méthyl-3 carboxy-1 cyclohexène-6	139° (20)	1,0564	1,4845	+ 65°49	+ 57°70	1,135
Méthyl-3 éthyl-1 cyclohexène-6	149° (26)	1,0204	1,4791	+ 73°20	+ 64°19	1,140
Ester méthyl-1 cyclohexène-6		0,9747	1,4626	+ 63°65	+ 55°73	1,140
Ester éthyl-1 cyclohexène-6	136° (52)	0,9484	1,4595	+ 61°08	+ 54°27	1,142
Ester n. propyl-1 cyclohexène-6		0,9418	1,4597	+ 42°64	+ 37°33	1,142
Méthyl-3 (méthyl-1, éthyl-1) cyclohexène-6		1,0100	1,4785	+ 78°71	+ 68°68	1,146
Ester méthyl-1 cyclohexène-6	114° (27)	0,9638	1,4622	+ 69°67	+ 60°80	1,145
Ester éthyl-1 cyclohexène-6	123° (24)	0,9425	1,4579	+ 63°27	+ 55°50	1,140
Méthyl-3 éthylidène-1 cyclohexane		1,0200	1,4868	+ 15°70	+ 13°75	1,141
Ester éthyl-1 cyclohexane	138° (42)	1,9577	1,4725	— 69°95	— 61°40	1,139
Méthyl-3 éthyl-1 cyclohexane	150° (28)	0,9874	1,4606	— 6°86	— 6°03	1,137
Ester méthyl-1 cyclohexane	109° (27)	0,9434	1,4456	— 5°21	— 4°64	1,101
Ester éthyl-1 cyclohexane	121° (27)	0,9273	1,4436	— 4°96	— 4°42	1,122
Ester n. propyl-1 cyclohexane	134° (27)	0,9125	1,4446	— 5°39	— 4°80	1,125
Ester n. butyl-1 cyclohexane	143° (27)	0,9020	1,4455	— 5°14	— 4°56	1,127
Méthyl-3 (méthyl-1, éthyl-1) cyclohexane	160° (24)	0,9906	1,4649	— 1°95	— 1°69	1,153
Ester méthyl-1 cyclohexane	217° (760)	0,9409	1,4492	— 2°83	— 2°35	1,204
Ester éthyl-1 cyclohexane	227° (760)	0,9265	1,4465	— 2°54	— 2°03	1,205
Ester n. propyl-1 cyclopentane A	245° (760)	0,9206	1,4485	— 2°53	— 2°05	1,203
Méthyl-3 méthyl-1 cyclopentane B	171° (760)	0,9090	1,4526	— 3°03	— 34°45	1,132
Méthyl-3 méthyl-1 cyclopentane	172° (760)	0,9070	1,4457	— 4°32	— 3°85	1,124
Méthyl-3 méthyl-1 cyclopentane	100° (760)	0,7930	1,4596	+ 54°72	+ 47°86	1,143
Diméthyl-1-3 cyclopentane cis	95° (760)	0,7590	1,4180	0	0	0

Diméthyl-1-3 cyclopentane trans	98° (760)	0,7580	1,4204	— 1°20	— 1°06	1,132
Méthyl-3 (époxy-1-1, méthyl)-1 cyclopentane ...	136° (760)	0,9150	1,4379	+ 15°25	+ 13°40	1,138
Méthyl-3 amino-1 méthylol-1 cyclopentane	112° (15)			— 8°20	— 7°46	1,099
Méthyl-3 chlorométhyl-1 cyclopentane A	55° (15)	0,9648	1,4556	— 14°51	— 12°65	1,147
Méthyl-3 chlorométhyl-1 cyclopentane B	56° (15)	0,9642	1,4586	— 0°10	— 0°08	1,250
Méthyl-3 bromométhyl-1 cyclopentane A	75° (15)	1,2620	1,4822	— 27°38	— 24°18	1,132
Méthyl-3 bromométhyl-1 cyclopentane B	77° (15)	1,2560	1,4798	— 6°49	— 5°72	1,134
Méthyl-3 méthylol-1 cyclohexane A	96° (25)	0,9142	1,4557	— 5°56	— 4°91	1,132
Méthyl-3 chlorométhyl-1 cyclohexane.....	72° (15)	0,9595	1,4515	— 5°00	— 4°46	1,121
Méthyl-3 hydroxy-1 (éthylol-1 ₂)-1 cyclohexane ...		0,9928	1,4783	— 3°63	— 3°37	1,077
Méthyl-3 éthylidène-1 cyclohexane	152° (760)	0,8200	1,4572	— 58°68	— 51°17	1,146
Méthyl-3 (époxy-1-1, éthyl)-1 cyclohexane	175° (760)	0,9030	1,4505	— 23°65	— 20°82	1,135
Méthyl-3 (éthylidénol-1 ₂)-1 cyclohexane	112° (30)	0,9270	1,4750	+ 78°60	+ 68°80	1,141
Méthyl-3 (méthyl-1, éthylidénol-1 ₂)-1 cyclohexane	117° (30)			— 13°50	— 11°85	1,139
Méthyl-3 (éthylol-1 ₂)-1 cyclohexane	113° (30)	0,9437	1,4701	— 7°59	— 6°65	1,141
Méthyl-3 (méthyl-1, éthylol-1 ₂)-1 cyclohexane ..	128° (30)	0,9550	1,4669	— 2°35	— 2°12	1,106
Méthyl-3 méthylal-1 cyclohexane A	176° (760)	0,9045	1,4530	— 8°62	— 7°45	1,204
Méthyl-3 méthylal-1 cyclohexane B	178° (760)	0,9021	1,4465	+ 4°16	+ 3°45	1,176
Méthyl-3 éthylal-1 cyclohexane A	186° (760)	0,9260	1,0490	— 5°80		
Méthyl-3 éthylal-1 cyclohexane B	184° (760)	0,9230	1,0440	— 8°10		
Méthyl-3 (méthyl-1, éthylal)-1 cyclohexane	192° (760)	0,9150		— 1°37	— 1°15	1,191

=(1) Entre parenthèses sont indiquées les pressions en millimètres de mercure.

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos	7
Introduction	9

PREMIÈRE PARTIE

ACIDES CYCLANIQUES

CHAPITRE I.

Acide hydroxycyclohexanique	15
Méthyl-3 hydroxy-1 éthyloïque-1 cyclohexane	15

CHAPITRE II

Acides cyclobexéniques	19
Méthyl-3 carboxy-1 cyclohexène-6	19
Méthyl-3 éthyloïque-1 cyclohexène-6	22
Méthyl-3 (méthyl-1 ₁ éthyloïque)-1 cyclohexène-6	26

CHAPITRE III

Acides cyclobexaniques	31
Méthyl-3 éthylidénoïque-1 cyclohexane	31
Méthyl-3 (méthyl-1 ₁ éthylidénoïque)-1 cyclohexane	34
Méthyl-3 éthyloïque-1, cyclohexane	35
Méthyl-3 (méthyl-1 ₁ éthyloïque)-1 cyclohexane	39

DEUXIÈME PARTIE

ALCOOLS CYCLANIQUES

CHAPITRE I

Série cyclopentanique	43
Méthyl-3 méthylol-1 cyclopentanes	43
<i>Dérivés des méthylol-3 méthylol-1 cyclopentanes</i>	48
1°) Déshydratation des méthyl-3 méthylol-1 cyclopentanes	48
Méthyl-3 méthène-1 cyclopentane	49
Diméthyl-1-3 cyclopentanes	51
Méthyl-3 chloro-1 méthylol-1 cyclopentane	53
Méthyl-3 (époxy-1-1 ₁ méthyl)-1 cyclopentane	54
Méthyl-3 amino-1 méthylol-1 cyclopentane	56
2°) Action des halogénures de phosphore sur les méthyl-3 méthylol-1 cyclopentanes	59
Méthyl-3 chlorométhyl-1 cyclopentanes	60
Méthyl-3 bromométhyl-1 cyclopentanes	61

CHAPITRE II

Série cyclohexanique	65
Méthyl-3 méthylol-1 cyclohexane	65
Méthyl-3 chlorométhyl-1 cyclohexane	71
Méthyl-3 hydroxy-1 (éthylol-1 ₂)-1 cyclohexane	72
Méthyl-3 éthylidène-1 cyclohexane	74
Méthyl-3 (époxy-1-1 ₁ éthyl)-1 cyclohexane	76
Méthyl-3 (éthylidénol-1 ₂)-1 cyclohexane	77
Méthyl-3 (méthyl-1 ₁ éthylidénol-1 ₂)-1 cyclohexane	78
Méthyl-3 (éthylol-1 ₂)-1 cyclohexane	78
Méthyl-3 (méthyl-1 ₁ éthylol-1 ₂)-1 cyclohexane	79

TROISIÈME PARTIE

ALDÉHYDES CYCLANIQUES

Méthyl-3 méthylal-1 cyclohexanes	83
Méthyl-3 éthylal-1 cyclohexanes	85
Méthyl-3 (méthyl-1 ₁ éthylal)-1 cyclohexane	87
Résumé et Conclusions	89

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour
titre:

*Sur quelques isomères alicy-
cliques actifs,*

par Mlle Madeleine CELLIER.

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.

Montpellier, le 4 Juin 1942.

Le Professeur,

A. ASTRUC.

Vu :

Montpellier, le 4 Juin 1942.

Le Doyen,

A. ASTRUC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Montpellier, le 10 Juin 1942.

Le Recteur,

J. SARRAILH.



